

19. Februar 2021
EMA/707383/2020 Korr.2*[1,2]
Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP)

Beurteilung

Comirnaty

Allgemeiner Name: COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert)

Verfahrensnummer EMEA/H/C/005735/0000

Notiz

Vom CHMP angenommener Bewertungsbericht mit Löschung aller vertraulichen Geschäftsinformationen.

*[1] *Korrektur vom 19. Februar 2021 zur Klarstellung der ERA-Erklärung*
** 2 Korrektur vom 20. Oktober 2023, um die Zahlen in der Effektentabelle zu korrigieren und den Bericht entsprechend zu präzisieren*



Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

AE	unerwünschtes Ereignis
AESI	unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
BDR	verblindete Datenüberprüfung
BLQ	unterhalb des Quantifizierungsniveaus
BMI	Body-Mass-Index
CD	Zirkulardichroismus
CDC	Zentren für die Kontrolle und Prävention von Krankheiten (USA)
CGE	Kapillargelelektrophorese
COVID 19	Coronavirus Krankheit 2019
CPP	Kritischer Prozessparameter
CQA	Kritisches Qualitätsmerkmal
CRF	Fallberichtsformular
CRM	Klinisches Referenzmaterial
CRO	Auftragsforschungsorganisation
CSR	klinischer Studienbericht
Lebenslauf	Lebenslauf
C&E	Ursache-Wirkungs-Matrizen
DCT	Datenerfassungstool
DLS	Dynamische Lichtstreuung
DMC	Datenüberwachungsausschuss
DAMHIRSCHKUH	Versuchsplanung
DSPC	1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin
E-Tagebuch	elektronisches Tagebuch
EU	europäische Union
FIH	zuerst im Menschen
FSFV	erstes Thema, erster Besuch
GCP	Gute klinische Praxis
GMC	geometrische mittlere Konzentration
GMFR	geometrischer mittlerer Faltenanstieg
GMR	geometrisches Mittelverhältnis
mittlere Greenwich-Zeit	geometrischer mittlerer Titer
HBc Ab	Hepatitis-B-Core-Antikörper

HBsAg	Hepatitis-B-Oberflächenantigen
HBV	Hepatitis B Virus
HCS	menschliches Rekonvaleszenzserum
HCV	Hepatitis-C-Virus
HCV	Ab-Hepatitis-C-Virus-Antikörper
HIV	menschlicher Immunschwächevirus
HPLC-CAD	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie – geladener Aerosoldetektor
IA	Zwischenanalyse
ICD	Einverständniserklärung
ICH	Internationaler Rat für Harmonisierung
Intensivstation	Intensivstation
IEC	unabhängige Ethikkommission
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IMP	Prüfpräparat
IND	Neues Prüfpräparat
IPT-C	Kontrolle der prozessbegleitenden Prüfungen
IPT-M	Überwachung der prozessbegleitenden Prüfungen
IRB	institutionelles Prüfungsgremium
IRC	interner Prüfungsausschuss
IRR	Krankheitsquote
IRT	interaktive Reaktionstechnologie
IVT	In-vitro-Transkription
IWR	interaktive Web-Antwort
LAL	Limulus-Amöbozyten-Lysat
LC-UV/MS	Flüssigkeitschromatographie – Ultraviolett / Massenspektrometrie
LLOQ	untere Bestimmungsgrenze
LNP	Lipid-Nanopartikel
MCB	Master Cell Bank
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Tätigkeiten
MERS	Atemwegssyndrom im Nahen Osten
mRNA	Messenger-Ribonukleinsäure
modRNA	Nukleosid-modifizierte Messenger-Ribonukleinsäure

NAAT	Nukleinsäureamplifikationstest
N-Bindung	SARS-CoV-2-Nukleoproteinbindung
NMT	Nicht mehr als
NOCH	Normaler Betriebsbereich
NT50	Neutralisationstiter 50
NT90	Neutralisationstiter 90
NVA	Nicht-Impfstoff-Antigen
P2 S	SARS-CoV-2 voller Länge, P2-Mutante, Präfusions-Spike-Glykoprotein
PAR	Bewährte akzeptable Reichweite
(q)PCR	(quantitativ) Polymerase-Kettenreaktion
PD	Protokollabweichung
Ph.Eur.	Europäisches Arzneibuch
PPQ	Prozessleistungsqualifizierung
PRM	Primäres Referenzmaterial
Prevax	Vorimpfung
PT	bevorzugte Bezeichnung
Qualitätssicherung	Qualitätskontrolle
Qualitätssicherung	Qualitätsattribut
QTL	Qualitätstoleranzgrenze
RBD	Rezeptor-bindende Domäne
RCDC	umgekehrte kumulative Verteilungskurve
RDC	Datenfernerfassung
RNA	Ribonukleinsäure
RP-HPLC	Umkehrphasen-Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
RT-PCR	Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion
SAE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SAFT	statistischer Analyseplan
SARS	schweres akutes respiratorisches Syndrom
SARS-CoV-2	schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus 2
SIRVA	Schulterverletzung im Zusammenhang mit der Verabreichung des Impfstoffs
SMQ	standardisierte MedDRA-Abfragen
SOC	Systemorganklasse
Tdap	Diphtherie-Impfstofftoxoid; Pertussis-Impfstoff azelluläre 3-Komponente; Tetanus-Impfstofftoxoid

TME	gezielte medizinische Veranstaltung
TSE	Übertragbare spongiforme Enzephalopathie
UFDF	Ultrafiltration/Diafiltration
UNS	Vereinigte Staaten
Vax	Impfung
VE	Wirksamkeit des Impfstoffs
WBC	Anzahl weißer Blutkörperchen
WCB	Funktionierende Zellbank
WER	Weltgesundheitsorganisation
WRM	Arbeitsreferenzmaterial
YOA	Alter

1. Hintergrundinformationen zum Verfahren

1.1. Einreichung des Dossiers

Der Antragsteller BioNTech Manufacturing GmbH reichte am 30. November 2020 bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) einen Antrag auf Marktzulassung für Comirnaty im Rahmen des zentralisierten Verfahrens gemäß Artikel 3 Absatz 1 und Nummer 1 des Anhangs der Verordnung (EG) Nr. 726 ein /2004. Die Eignung für das zentralisierte Verfahren wurde am 23. Juli 2020 von der EMA/CHMP vereinbart.

Der Antragsteller beantragte folgende Indikation:

„Aktive Immunisierung zur Vorbeugung der durch das SARS-CoV-2-Virus verursachten COVID-19-Erkrankung bei Personen ab 16 Jahren. Die Verwendung des Comirnaty-Impfstoffs sollte im Einklang mit den offiziellen Leitlinien erfolgen."

Die Rechtsgrundlage für diesen Antrag bezieht sich auf:

Artikel 8.3 der Richtlinie 2001/83/EG – vollständige und unabhängige Anwendung.

Der eingereichte Antrag besteht aus Verwaltungsinformationen, vollständigen Qualitätsdaten, nichtklinischen und klinischen Daten, die auf eigenen Tests und Studien des Antragstellers und/oder bibliografischer Literatur basieren, die bestimmte Tests oder Studien ersetzt/unterstützt.

Informationen zu pädiatrischen Anforderungen

Gemäß Artikel 7 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 umfasste der Antrag eine EMA-Entscheidung P/0480/2020 über die Zustimmung zu einem pädiatrischen Prüfplan (PIP).

Zum Zeitpunkt der Antragstellung war das PIP P/0480/2020 noch nicht abgeschlossen, da einige Maßnahmen zurückgestellt waren.

Ähnlichkeit

Gemäß Artikel 8 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 und Artikel 3 der Verordnung (EG) Nr. 847/2000 der Kommission hat der Antragsteller keinen kritischen Bericht über die mögliche Ähnlichkeit mit zugelassenen Arzneimitteln für seltene Leiden vorgelegt, da kein zugelassenes Arzneimittel vorliegt Arzneimittel für seltene Leiden für eine Erkrankung im Zusammenhang mit der vorgeschlagenen Indikation.

Bedingte Marktzulassung

Der Antragsteller beantragte die Prüfung seines Antrags auf eine bedingte Marktzulassung gemäß Artikel 14-a der oben genannten Verordnung, da dieser der Prophylaxe einer lebensbedrohlichen Krankheit dienen soll. Darüber hinaus ist das oben genannte Arzneimittel für den Einsatz in Notsituationen als Reaktion auf von der Weltgesundheitsorganisation und der Union ordnungsgemäß anerkannte Gefahren für die öffentliche Gesundheit bestimmt.

Neuer Wirkstoffstatus

Der Antragsteller beantragte den Wirkstoff. Einzelsträngige, 5'-verkappte Messenger-RNA, die mithilfe einer zellfreien In-vitro-Transkription aus den entsprechenden DNA-Vorlagen hergestellt wurde und für den viralen Spike kodiert

Das in dem oben genannten Arzneimittel enthaltene (S)-Protein von SARS-CoV-2 gilt als neuer Wirkstoff, da der Antragsteller behauptet, dass es kein Bestandteil eines zuvor in der Europäischen Union zugelassenen Arzneimittels sei.

Wissenschaftliche Beratung

Der Antragsteller hat den wissenschaftlichen Rat des CHMP nicht eingeholt.

COVID-19 EMA Pandemie Task Force (COVID-ETF)

Im Einklang mit ihrem Auftrag gemäß dem EMA Emerging Health Threats Plan hat die ETF im Zusammenhang mit diesem Zulassungsantrag die folgenden Aktivitäten durchgeführt:

Die ETF bestätigte die Eignung für das fortlaufende Überprüfungsverfahren auf der Grundlage der vom Antragsteller bereitgestellten Informationen und stimmte dem Beginn des fortlaufenden Überprüfungsverfahrens zu.

Darüber hinaus erörterte die ETF die Übersichten der Bewertungsberichte des (Mit-)Berichterstatters und übermittelte dem CHMP ihre Empfehlung zur Vorbereitung der schriftlichen fortlaufenden Überprüfungsverfahren für die Annahme. Die entsprechenden vorläufigen Stellungnahmen wurden anschließend vom CHMP angenommen.

Die genauen Schritte bei ETF entnehmen Sie bitte Abschnitt 1.2.

1.2. Schritte zur Bewertung des Produkts[1]

Der vom CHMP ernannte Berichterstatter und Mitberichterstatter waren:

Berichterstatter: Filip Josephson, Mitberichterstatter: Jean-Michel Race

Der CHMP bestätigte die Eignung für das zentralisierte Verfahren am	23. Juli 2020
Bestätigung der ETF über die Berechtigung zum fortlaufenden Überprüfungsverfahren am	24. Juli 2020
Zustimmung der ETF zur Einleitung des fortlaufenden Überprüfungsverfahrens am	25. September 2020
Der Antragsteller reichte im Rahmen einer fortlaufenden Überprüfung nichtklinischer Daten Unterlagen zur Unterstützung des Antrags auf Marktzulassung ein	05. Oktober 2020
Das Verfahren (Rolling Review 1) begann am	06. Oktober 2020
Der erste Bewertungsbericht des Berichterstatters wurde an alle CHMP, Peer Reviewer und ETFs verteilt	22. Oktober 2020
Die Berichterstatter verteilten aktualisierte gemeinsame Bewertungsberichte an alle CHMP, Peer Reviewer und ETFs	28. Oktober 2020
ETF-Diskussionen fanden am statt	29. Oktober 2020
Verabschiedung der ersten vorläufigen Stellungnahme zum RR im schriftlichen 24-Stunden-Verfahren am	06. November 2020
Der Antragsteller reichte im Rahmen einer fortlaufenden Überprüfung der Qualitätsdaten Unterlagen zur Unterstützung des Antrags auf Marktzulassung ein	06. November 2020

[1]Diese Schritte spiegeln nicht die zusätzlichen Eingaben des Antragstellers während der aktiven Bewertungsphasen wider.

Das Verfahren (Rolling Review 2) begann am	07. November 2020
Der erste Bewertungsbericht des Berichterstatters wurde an alle CHMP, BWP, Peer Reviewer und ETFs verteilt	19. November 2020
Am fand eine außerordentliche Adobe-Sitzung der BWP statt	24. November 2020
Aktualisierter gemeinsamer Übersichtsentwurf und LoQ, erstellt von den Berichterstattern und am CHMP und ETF verteilt	25. November 2020
ETF-Diskussionen fanden am statt	26. November 2020
Verabschiedung der 2. Zwischenmeinung für diese fortlaufende Überprüfung am	30. November 2020
Der Antrag auf Marktzulassung ging am offiziell bei der EMA ein	30. November 2020
Das Verfahren begann am	1. Dezember 2020
Am fand eine außerordentliche Adobe-Sitzung der BWP statt	15. Dezember 2020
Der erste Bewertungsbericht des Berichterstatters wurde an alle CHMP, BWP, Peer-Reviewer und ETFs verteilt	16. Dezember 2020
Der erste Bewertungsbericht des Mitberichterstatters wurde an alle CHMP-Mitglieder verteilt	16. Dezember 2020
Am fand eine außerordentliche Sitzung des BWP in Adobe mit einer mündlichen Erklärung des Antragstellers statt	16. Dezember 2020
ETF-Diskussionen fanden am statt	17. Dezember 2020
Die Berichterstatter verteilten den gemeinsamen Bewertungsbericht an alle CHMP-Mitglieder	17. Dezember 2020
Am fand eine außerordentliche Adobe-Sitzung der BWP statt	18. Dezember 2020
Der PRAC einigte sich während einer außerordentlichen Sitzung am auf den PRAC-Bewertungsüberblick und die Beratung des CHMP	18. Dezember 2020
Am fand eine außerordentliche Sitzung des CHMP in Adobe statt	18. Dezember 2020
Die folgenden GMP- und GLP-Inspektionen wurden vom CHMP angefordert und deren Ergebnisse im Rahmen der Qualitäts-/Sicherheits-/ Wirksamkeitsbewertung des Produkts berücksichtigt:	
– Zwischen dem 20. November 2020 wurden GMP-Inspektionen (Fernbewertungen) der Standorte Wyeth BioPharma, Andover (Hersteller DS, QC DS, QC DP) und Pfizer Inc., Chesterfield (QC DP, QC DP), beide in den USA, durchgeführt und 2. Dezember 2020. Die Ergebnisse der durchgeführten Kontrollen wurden am 15. Dezember 2020 bekannt gegeben.	15. Dezember 2020
– Eine GLP-Inspektion bei einem CRO in Deutschland zwischen dem 3. und 6. November 2020. Das Ergebnis der durchgeführten Inspektion wurde am 6. November 2020 veröffentlicht.	6. November 2020

Der CHMP gab auf der Grundlage der insgesamt vorgelegten Daten und der wissenschaftlichen Diskussion im Ausschuss eine positive Stellungnahme zur Erteilung einer bedingten Marktzulassung für Comirnaty ab	21. Dezember 2020

2. Wissenschaftliche Diskussion

2.1. Problemstellung

2.1.1. Krankheit oder Zustand

COVID-19 wird durch SARS-CoV-2 verursacht, ein zoonotisches Virus, das erstmals in China als menschlicher Krankheitserreger auftrat und sich durch Übertragung von Mensch zu Mensch rasch auf der ganzen Welt verbreitete. Im Dezember 2019 kam es in Wuhan, China, zu einem Lungenentzündungsausbruch unbekannter Ursache. Im Januar 2020 wurde klar, dass ein neuartiges Coronavirus (2019-nCoV) die zugrunde liegende Ursache war. Anfang Januar 2020 wurde die genetische Sequenz des 2019-nCoV der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Öffentlichkeit zugänglich gemacht und das Virus in die Unterfamilie der Betacoronaviren eingeordnet. Durch Sequenzanalyse ergab der phylogenetische Baum eine engere Beziehung zu Isolaten des Virus des schweren akuten respiratorischen Syndroms (SARS) als zu anderen Coronaviren, die Menschen infizieren, einschließlich des Coronavirus des Middle East Respiratory Syndrome (MERS). SARS-CoV-2-Infektionen und die daraus resultierende Krankheit COVID-19 haben sich weltweit ausgebreitet und betreffen immer mehr Länder. Am 11. März 2020 stufte die WHO den COVID-19-Ausbruch als Pandemie ein. Bis zum 1. Dezember 2020 gab es weltweit >63 Millionen bestätigte COVID-19-Fälle und >1,4 Millionen Todesfälle, wobei 191 Länder/Regionen betroffen waren.

Zum Zeitpunkt der Einreichung dieses Zulassungsantrags steigen die bestätigten Fälle und die Sterblichkeit weltweit weiter an. Die anhaltende Pandemie bleibt weltweit eine erhebliche Herausforderung für die öffentliche Gesundheit und die wirtschaftliche Stabilität.

2.1.2. Epidemiologie und Risikofaktoren

Jeder Mensch ist einem Infektionsrisiko ausgesetzt, da keine Immunität gegen SARS-CoV-2 besteht. Nach einer Infektion entwickeln einige, aber nicht alle Personen eine schützende Immunität im Sinne neutralisierender Antikörperreaktionen und zellvermittelter Immunität. Allerdings ist derzeit nicht bekannt, in welchem Umfang und wie lange dieser Schutz anhält.

Nach Angaben der WHO erholen sich 80 % der Infizierten ohne Krankenhausbehandlung, während 15 % eine schwerere Erkrankung entwickeln und 5 % eine Intensivbehandlung benötigen.

Zunehmendes Alter und zugrunde liegende Erkrankungen gelten als Risikofaktoren für die Entwicklung schwerer Erkrankungen.

2.1.3. Ätiologie und Pathogenese

SARS-CoV-2 ist ein RNA-Virus mit vier Strukturproteinen. Eines davon, das Spike-Protein, ist ein Oberflächenprotein, das das auf Wirtszellen vorhandene Angiotensin-Converting-Enzym 2 (ACE-2) bindet. Daher gilt das Spike-Protein als relevantes Antigen für die Impfstoffentwicklung. Es hat sich gezeigt, dass Antikörper gegen das Spike-Protein das Virus neutralisieren und eine Infektion verhindern.

2.1.4. Klinische Präsentation und Diagnose

Die Symptome von COVID-19 äußern sich im Allgemeinen durch Husten und Fieber, wobei im Röntgenbild des Brustkorbs Milchglastrübungen oder fleckige Schattenbildung zu erkennen sind. Viele Patienten kommen jedoch ohne Fieber oder radiologische Veränderungen vor, und Infektionen können asymptomatisch verlaufen, was für die Kontrolle der Übertragung relevant ist. Bei symptomatischen Personen kann das Fortschreiten der Krankheit zu einem akuten Atemnotsyndrom führen, das eine Beatmung erfordert, und in der Folge zum Versagen mehrerer Organe und zum Tod.

Zu den häufigsten Symptomen bei Krankenhauspatienten (in der Reihenfolge von der höchsten zur niedrigsten Häufigkeit) gehören Fieber, trockener Husten, Kurzatmigkeit, Müdigkeit, Myalgien, Übelkeit/Erbrechen oder Durchfall, Kopfschmerzen, Schwäche und Rhinorrhoe. Anosmie (Geruchsverlust) oder Ageusie (Geschmacksverlust) können bei etwa 3 % der Personen mit COVID-19 das einzige auftretende Symptom sein.

Die US-amerikanischen Zentren für die Kontrolle und Prävention von Krankheiten (CDC) definierten COVID-19-Symptome als eines oder mehrere der folgenden Symptome:

- Fieber
- Neuer oder verstärkter Husten
- Neue oder verstärkte Atemnot
- Schüttelfrost
- Neue oder verstärkte Muskelschmerzen
- Neuer Geschmacks- oder Geruchsverlust
- Halsentzündung
- Durchfall
- Erbrechen
- Ermüdung
- Kopfschmerzen
- Verstopfte Nase oder laufende Nase
- Brechreiz

Die Krankheit kann bei allen Altersgruppen auftreten, die Sterblichkeitsrate (CFR) ist jedoch bei Personen besonders erhöht > 60 Jahre alt. In Italien beispielsweise betrug die CFR 0,3 % bei Erwachsenen unter 40 Jahren, aber 12,8 % bei Erwachsenen im Alter von 70 bis 79 Jahren und 20,2 % bei Patienten ≥ 80 Jahren. Auch Komorbiditäten sind mit einer erhöhten CFR verbunden, darunter Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes, Bluthochdruck und chronische Atemwegserkrankungen. Unter den COVID-19-Patienten sind Beschäftigte im Gesundheitswesen aufgrund der beruflichen Exposition gegenüber infizierten Patienten überrepräsentiert.

In den meisten Situationen wird ein molekularer Test verwendet, um SARS-CoV-2 nachzuweisen und eine Infektion zu bestätigen. Die Testmethoden der Reverse-Transkriptions-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR), die auf SARS-CoV-2-Virus-RNA abzielen, sind die Goldstandard-In-vitro-Methoden zur Diagnose von Verdachtsfällen von COVID-19. Die zu untersuchenden Proben werden mit einem Abstrichtupfer aus Nase und/oder Rachen entnommen. Molekulare Methoden zur Bestätigung einer aktiven Infektion werden in der Regel innerhalb weniger Tage nach der Exposition und etwa zu dem Zeitpunkt, zu dem Symptome auftreten können, durchgeführt.

2.1.5. Management

Die Behandlung von COVID-19 hat sich im Jahr 2020 weiterentwickelt und umfasst nun eine antivirale Therapie (z. B. Remdesivir), aus Rekonvaleszenzplasma verabreichte Antikörper und Hyperimmun-Immunglobuline, entzündungshemmende Mittel wie Dexamethason und Statine, gezielte immunmodulatorische Mittel und Antikoagulanzien. Diese Therapien haben unterschiedliche und begrenzte Auswirkungen auf die Schwere und Dauer der Erkrankung gezeigt, wobei die Wirksamkeit je nach Krankheitsstadium und Krankheitsmanifestation unterschiedlich ist.

Während sich die Versorgung von Personen mit COVID-19 mit der klinischen Erfahrung verbessert hat, besteht nach wie vor ein dringender und ungedeckter medizinischer Bedarf an einem prophylaktischen Impfstoff während der anhaltenden Pandemie, sowohl zum Schutz besonders gefährdeter Gruppen als auch zur Abmilderung der Auswirkungen der Pandemie Bevölkerungsebene, z. B. um ein funktionierendes Gesundheitssystem aufrechtzuerhalten und um die sozialen und wirtschaftlichen Folgen der strengen Maßnahmen zu vermeiden, die zur Eindämmung der Virusausbreitung erforderlich sind. Derzeit gibt es in der EU keinen zugelassenen Impfstoff zur Vorbeugung von COVID-19.

Über das Produkt

BNT162b ist ein mRNA-Impfstoff zur Vorbeugung von COVID-19. Der Impfstoff besteht aus einer mRNA, die für das SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein (S) in voller Länge kodiert und in Lipid-Nanopartikel (LNPs) eingekapselt ist. Die Sequenz des S-Proteins wurde in Anlehnung an die Sequenz für das „SARS-CoV-2-Isolat Wuhan-Hu-1" ausgewählt, die bei Programmstart verfügbar war: GenBank: MN908947.3 (vollständiges Genom) und GenBank: QHD43416 .1 (Spike-Oberflächen-Glykoprotein).

Der Wirkstoff besteht aus einer einzelsträngigen, 5'-verkappten mRNA, die in eine codonoptimierte Sequenz übersetzt wird, die für das Spike-Antigen von SARS-CoV-2 kodiert. Die RNA enthält gemeinsame Strukturelemente, die für die Vermittlung einer hohen RNA-Stabilität und Translationseffizienz optimiert sind (siehe Abschnitt 2.2). Die LNPs schützen die RNA vor dem Abbau durch RNAsen und ermöglichen die Transfektion von Wirtszellen nach intramuskulärer (IM) Verabreichung.

Die mRNA wird im Zytosol der Wirtszelle in das SARS-CoV-2 S-Protein übersetzt. Das S-Protein wird dann auf der Zelloberfläche exprimiert und löst dort eine adaptive Immunantwort aus. Das S-Protein gilt als Ziel neutralisierender Antikörper gegen das Virus und gilt daher als relevanter Impfstoffbestandteil.

Der Impfstoff BNT162b2 (30 µg) wird intramuskulär (IM) in zwei 30-µg-Dosen der verdünnten Impfstofflösung im Abstand von 21 Tagen verabreicht.

Beabsichtigte Anzeige: '*Aktive Immunisierung zur Vorbeugung einer durch das SARS-CoV-2-Virus verursachten COVID-19-Erkrankung bei Personen ab 16 Jahren.*.

Art der Anwendung und Aspekte der Entwicklung

Der Antragsteller beantragte die Prüfung seines Antrags auf eine bedingte Marktzulassung gemäß Artikel 14-a der oben genannten Verordnung auf der Grundlage der folgenden Kriterien:

- Das Nutzen-Risiko-Verhältnis ist positiv:

Nach Angaben des Antragstellers besteht für Comirnaty ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bei der aktiven Immunisierung zur Vorbeugung der durch SARS-CoV-2 verursachten COVID-19-Erkrankung bei Personen ab 16 Jahren. Dies basiert auf Erkenntnissen aus der Zulassungsstudie C4591001 (auch als BNT162-02 bezeichnet), einer placebokontrollierten, randomisierten, beobachterblinden Dosisfindungsstudie der Phase 1/2/3, die die Sicherheit, Verträglichkeit, Immunogenität, und Wirksamkeit von SARS-COV-2-RNA-Impfstoffkandidaten gegen COVID-19 bei gesunden Personen.

Der Antragsteller gab an, dass die bisher verfügbaren Daten darauf hindeuten, dass sein Impfstoff zu 95 Prozent wirksam sei und keine schwerwiegenden Nebenwirkungen habe, was beweise, dass der Impfstoff leichte und schwere Formen von COVID-19 verhindert habe.

- Es ist davon auszugehen, dass der Antragsteller umfassende Daten vorlegen kann.

Der Antragsteller beabsichtigt, die laufende zulassungsrelevante Phase-3-Studie mit den ursprünglich zugeteilten Teilnehmern so lange wie möglich fortzusetzen, um Langzeitdaten zu erhalten und eine ausreichende Nachbeobachtung sicherzustellen, um eine Standardzulassung für das Inverkehrbringen zu unterstützen. Im Falle der Verfügbarkeit eines COVID-19-Impfstoffs appelliert der Sponsor an die Teilnehmer, so lange wie möglich in der ursprünglich randomisierten laufenden Studie zu bleiben, idealerweise bis ein COVID-19-Impfstoff vollständig zugelassen ist. In allen Fällen ist beabsichtigt, die Teilnehmer bis zu den ursprünglich geplanten 24 Monaten nach der Impfung zu begleiten, unabhängig davon, ob sich Teilnehmer für den Übergang von Placebo zu aktiver Impfung entscheiden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von COMIRNATY bei Personen unter 16 Jahren wurde für diese Anwendung nicht nachgewiesen. Gemäß dem pädiatrischen Untersuchungsplan sind vier Studien in pädiatrischen Probanden geplant. Auch in der EU ist eine Studie an schwangeren Frauen geplant. In der EU wird nach der Zulassung eine aktive Überwachungssicherheitsstudie zur Überwachung der realen Sicherheit von Comirnaty (Studie C4591010) durchgeführt. Dabei wird die Primärdatenerfassung genutzt, um eine Kohorte von Geimpften zu überwachen und das Risiko von AESIs zu bewerten. Der Antragsteller wird außerdem nicht-interventionelle Studien (Test-Negativ-Design) an Personen durchführen, die sich im Krankenhaus oder in der Notaufnahme mit Symptomen einer potenziellen COVID-19-Erkrankung in einer realen Umgebung vorstellen. Diese Studien werden es ermöglichen, die Wirksamkeit des Impfstoffs in einer realen Umgebung und gegen schwere Krankheiten sowie in bestimmten Rassen-, ethnischen und Altersgruppen zu bestimmen.

- Ungedeckter medizinischer Bedarf wird angegangen

Da es in der EU keinen zugelassenen anderen Impfstoff und keine erfolgreiche COVID-19-Therapie gibt, besteht nach Ansicht des Antragstellers ein ungedeckter medizinischer Bedarf, der angesichts des hohen Schutzniveaus, das in beobachtet wurde, wahrscheinlich durch diesen Impfstoff gedeckt werden kann die entscheidende klinische Studie.

- Die Vorteile der sofortigen Verfügbarkeit für die öffentliche Gesundheit überwiegen die damit verbundenen Risiken dass noch weitere Daten erforderlich sind.

Nach Angaben des Antragstellers wurde bei der abschließenden Analyse die Wirksamkeit von COMIRNATY zur Vorbeugung von COVID-19 nachgewiesen. Die beobachtete VE in jeder Untergruppe, definiert nach Alter, einschließlich älterer Menschen ≥ 65 Jahre, Geschlecht, Rasse/ethnischer Zugehörigkeit, Land, adipösen Probanden und aufgrund von Komorbiditäten gefährdeten Probanden, stimmte insgesamt mit der Wirksamkeit von BNT162b2 zum Schutz der geimpften Personen gegen das Virus überein Krankheit. Der Vorteil der sofortigen Verfügbarkeit von Comirnaty durch eine bedingte Marktzulassung beruht auf der Tatsache, dass es in der Europäischen Union keinen zugelassenen Impfstoff oder keine erfolgreiche COVID-19-Therapie gibt. Ein wirksamer Impfstoff kann die Pandemie in dieser kritischen Zeit beeinflussen, und ein bald umgesetztes COVID-19-Impfprogramm kann wahrscheinlich weitere Pandemiewellen verhindern und so die krankheitsbedingte Sterblichkeit erheblich senken.

2.2. Qualitätsaspekte

2.2.1. Einführung

Das fertige Produkt wird als Konzentrat zur Dispersion zur Injektion angeboten und enthält 225 µg/0,45 ml (vor der Verdünnung) BNT162b2 (5'-verkappte mRNA, die das SARS-CoV-2-Spike-Protein in voller Länge kodiert) als Wirkstoff (AS).

Weitere Inhaltsstoffe sind: ALC-0315 (4-Hydroxybutyl)azandiyl)bis(hexan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoat), ALC-0159 (2-[(polyethylenglykol)-2000]-N,N- Ditetradecylacetamid), 1,2-

Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin (DSPC), Cholesterin, Kaliumchlorid, Kaliumdihydrogenphosphat, Natriumchlorid, Dinatriumphosphat-Dihydrat, Saccharose und Wasser für Injektionszwecke.

Das Produkt ist in einer durchsichtigen 2-ml-Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem Stopfen (synthetischer Brombutylkautschuk) und einem abklappbaren Kunststoffdeckel mit Aluminiumdichtung erhältlich. Packungsgröße: 195 Durchstechflaschen.

Die Mehrfachdosis-Durchstechflasche (5 Dosen) wird gefroren gelagert und muss vor der Verdünnung aufgetaut werden. Nach dem Auftauen sollte der Impfstoff verdünnt und sofort verwendet werden.

Nach Verdünnung mit 1,8 ml Natriumchloridlösung (0,9 %) (nicht im Lieferumfang enthalten) enthält eine Dosis (0,3 ml) 30 Mikrogramm COVID-19-mRNA-Impfstoff (eingebettet in Lipid-Nanopartikel).

2.2.2. Aktive Substanz

Allgemeine Informationen

Der Wirkstoff besteht aus einer einzelsträngigen, 5'-verkappten mRNA, die in eine codonoptimierte Sequenz übersetzt wird, die für das Spike-Antigen von SARS-CoV-2 kodiert. Der Impfstoff basiert auf dem Spike-Glykoprotein (S) von SARS-CoV-2. Die Sequenz wurde basierend auf der Sequenz für das „Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Isolate Wuhan-Hu-1“ ausgewählt. Die Proteinsequenz enthält zwei Prolinmutationen, die eine antigenisch optimale Präfusionsbestätigung (P2 S) gewährleisten. Die RNA enthält keine Uridine; Anstelle von Uridin wird bei der RNA-Synthese das modifizierte N1-Methylpseudouridin verwendet. Der Antragsteller wird den Wirkmechanismus von BNT162b2 erläutern.

Herstellung, Prozesskontrolle und Charakterisierung

Hersteller

Der Wirkstoff wird entweder von Wyeth BioPharma Division, Andover, USA, oder von BioNTech Manufacturing GmbH, Mainz, Deutschland, und Rentschler Biopharma SE, Laupheim, Deutschland, hergestellt und kontrolliert.

Während des Verfahrens wurden eine Reihe von Fragen zum GMP-Status der Herstellung des Wirkstoffs und der Teststandorte des Endprodukts zum Zweck der Chargenfreigabe hervorgehoben. Diese Probleme wurden als „Major Objection“ (MO) eingestuft. Nachdem von den Standorten und den Inspektoren weitere Informationen eingeholt wurden, galt das MO als gelöst.

Anschließend wurden EU-GMP-Zertifikate für die Produktions- und Prüfstandorte eingeholt. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass für alle Wirkstoff- und Fertigprodukt-Produktionsstandorte entsprechende Herstellungserlaubnisse und GMP-Zertifikate vorliegen.

Beschreibung des Herstellungsprozesses und der Prozesskontrollen

Es wurden Informationen zum Herstellungsprozess und zur Prozesskontrolle für die Produktionsstandorte Andover und BNT Mainz & Rentschler bereitgestellt.

Der Herstellungsprozess des Wirkstoffs BNT162b2 umfasst fünf Hauptschritte. Die RNA wird aus linearer DNA über einen In-vitro-Transkriptionsschritt (IVT) synthetisiert. Auf den IVT-Schritt folgen eine Reihe von Reinigungs- und Filtrationsschritten. Abschließend wird die RNA einer abschließenden Filtration unterzogen, bevor sie abgegeben und gefroren gelagert wird.

Es wurden Flussdiagramme bereitgestellt, die die Prozessschritte, Prozesseingaben und die Prozesskontrollen für jeden Schritt darstellen. Der Zweck jedes Schritts im Herstellungsprozess ist ausreichend beschrieben. Für jeden Schritt werden die Bereiche der Haltezeiten und Prozessparameter sowie routinemäßige Inprozesskontrollen mit entsprechenden Akzeptanzkriterien aufgeführt. Es wird darauf hingewiesen, dass nicht alle Prozessparameter aufgelistet sind, sondern dass die Listen alle kritischen und einige unkritische Prozessparameter umfassen.Es wird vereinbart, dass die wesentlichen Prozessparameter im Dossier beschrieben werden. Der Antragsteller hat zugestimmt, diese Parameter auf kritische Prozessparameter (CPPs) hochzustufen und akzeptable Bereiche für diese CPPs aufzunehmen. Während des Verfahrens wurden aktualisierte Informationen übermittelt, die Änderungen der akzeptablen Bereiche mehrerer Prozessparameter und die Hinzufügung einiger Kontrollen umfassten. Die Strategie wird als akzeptabel befunden und der Antragsteller wird Informationen zu akzeptablen Bereichen für einige Parameter bereitstellen.

Der Wirkstoff wird zwischen -15°C und -25°C gelagert. Der Transport mit einem isolierten Versender ist qualifiziert und die Versandzeit zu den Produktionsstandorten der fertigen Produkte ist definiert. Als Empfehlung wurde eine Versandvalidierung des Zwischenproduktes vereinbart.

Das Chargennummerierungssystem ist ausreichend beschrieben.

Kontrolle von Materialien

Es wird ein ausreichender Überblick über die im Wirkstoffherstellungsprozess eingesetzten Rohstoffe und Lösungen gegeben.

Es liegen repräsentative Analysezertifikate vor. Die übermittelten Informationen unterstützen die entsprechende Qualität der Rohstoffe. Es wird empfohlen, dass der Antragsteller entsprechende Teststrategien umsetzt, um eine angemessene mikrobiologische Kontrolle der Ausgangsmaterialien sicherzustellen**(REC1)**und sollte eine entsprechende Teststrategie umsetzen, um sicherzustellen, dass das im Formulierungspuffer von FP enthaltene HEPES-Rohmaterial (Pfizer) frei von kontaminierenden RNasen ist**(REC2).**Während des Verfahrens wurde eine Beschreibung der Synthese von 5'cap und den damit verbundenen Verunreinigungen angefordert. Es wurden entsprechende Informationen gegeben. Der Antragsteller sollte bis zum ersten Quartal 2021 an allen relevanten Produktionsstandorten interne Methoden zur Analyse der funktionellen Aktivität zur Freisetzungsprüfung von Enzymen einführen, die im Herstellungsprozess verwendet werden **(REC3)**.

Der Wirkstoff BNT162b2 wird durch In-vitro-Transkription unter Verwendung einer linearen DNA-Matrize hergestellt, die über Plasmid-DNA aus transformierten Zellen hergestellt wird*Escherichia coli*Zellen.

Die lineare DNA-Matrize ist nicht Teil des Endprodukts, sondern definiert die Sequenz des mRNA-Produkts und ist daher von grundlegender Bedeutung, um eine angemessene Kontrolle des Wirkstoffs sicherzustellen. Änderungen am Herstellungsprozess der linearen DNA-Matrize (z. B. Änderung der Plasmid-Wirtszelle) können zu einem anderen Verunreinigungsprofil im Wirkstoff führen. Weitere Einzelheiten zum Herstellungsprozess und zur Kontrollstrategie für dieses Ausgangsmaterial, die zunächst nur kurz beschrieben wurden, wurden bereitgestellt und das Dossier wird entsprechend aktualisiert.

Die am Plasmidherstellungsprozess beteiligten Zellbanken werden beschrieben. Die Qualifikationstests für Master Cell Bank (MCB) und Working Cell Bank (WCB) sind aufgeführt. Es werden relevante Spezifikationen festgelegt und Daten aus dem aktuellen MCB und WCB bereitgestellt. Die Plasmid-MCBs und WCBs sind in einem Zellbank-Stabilitätsprogramm registriert. Die Strategie wird als angemessen erachtet und das Dossier wird gegebenenfalls aktualisiert. Es wird ein Protokoll für die Einrichtung künftiger WCBs bereitgestellt.

Nach der Fermentation werden die Zellen geerntet und chemisch lysiert, um die Plasmid-DNA zu gewinnen. Nach diesem Lyseschritt wird die zirkuläre Plasmid-DNA gereinigt. Die zirkuläre Plasmid-DNA wird gefiltert und gefroren gelagert. Die Strategie zur Festlegung der anfänglichen Haltbarkeitsdauer wird gebilligt und die bereitgestellten Daten unterstützen die vorgeschlagene Haltbarkeitsdauer. Eine Liste der Rohstoffe sowie anderer Materialien, die bei der Herstellung des verwendet werden

Es wird eine lineare DNA-Vorlage bereitgestellt. Alle verwendeten Materialien sind frei tierischen Ursprungs und stammen von zugelassenen Lieferanten.

Es werden Spezifikationen für die zirkuläre Plasmid-DNA sowie für die lineare DNA-Matrize bereitgestellt. Prozess- und produktbezogene Verunreinigungen, einschließlich genomischer DNA, RNA, Proteine, Endotoxine, Keimbelastung und Plasmid-Isoformen der Wirtszelle für die Plasmid-DNA, werden routinemäßig quantifiziert. Das Referenzmaterial wird beschrieben. Die Umsetzung etwaiger Änderungen bei der Herstellung des linearen DNA-Templates sollte in einem Variationsantrag beantragt werden.

Kontrolle kritischer Schritte und Zwischenprodukte

Es werden Prozessparameter und Tests bereitgestellt, die zur Kontrolle der Prozess- und Wirkstoffqualität dienen. Die Liste der CPPs wurde mit entsprechenden aktualisierten akzeptablen Bereichen bereitgestellt.

Es wird eine Zusammenfassung der Qualitätsmerkmale mit der Begründung für die Kritikalitätszuweisung bereitgestellt. Die Gründe für die Einstufung in CQA oder QA werden für jedes Attribut dargelegt und erscheinen sinnvoll.

Die prozessbegleitenden Prüfmethoden sind im Dossier definiert und beschrieben.

Es wurden akzeptable Informationen über das Kontrollsystem zur Überwachung und Steuerung des Wirkstoffherstellungsprozesses im Hinblick auf kritische und unkritische Betriebsparameter und prozessbegleitende Tests bereitgestellt. Es werden Maßnahmen angegeben, die bei Grenzwertüberschreitungen ergriffen werden.

Prozessvalidierung

Der Herstellungsprozess des Wirkstoffs BNT162b2 ist ausreichend validiert. Die Konstanz in der Produktion wurde an allen Standorten anhand vollständiger kommerzieller Prozessvalidierungs-/ Prozessleistungsqualifizierungschargen nachgewiesen. Alle Akzeptanzkriterien für die kritischen Betriebsparameter und Akzeptanzkriterien für die prozessbegleitenden Tests sind erfüllt, was zeigt, dass der Reinigungsprozess konsistent Wirkstoffe von reproduzierbarer Qualität produziert, die den vorgegebenen Spezifikationen und prozessbegleitenden Akzeptanzkriterien entsprechen.

In Vergleichsstudien wurde eine Abnahme der RNA-Integrität bei den ersten Prozess-2-Chargen im Vergleich zu Prozess-1-Chargen beobachtet. Dies wird im folgenden Abschnitt über die Entwicklung des Herstellungsprozesses näher erläutert. Nach der Anpassung der Prozessparameter für CTP- und ATP-Volumina ist das RNA-Integritätsniveau konsistenter. Überprüfen Sie, ob die für ATP- und CTP-Volumina vorgenommenen Volumenanpassungen konsistent reproduzierbare Ergebnisse mit RNA-Integritätsniveaus liefern, die den in Prozess 1-Chargen erreichten Niveaus ähnlicher sind. Da die Zielvolumina für ATP und CTP erhöht wurden, müssen die Bereiche der nachgewiesenen akzeptablen Bereiche (PARs) angepasst und das Dossier entsprechend aktualisiert werden**(REC8)**. Die Robustheit des DNase-Verdauschritts gilt nicht als umfassend nachgewiesen, obwohl eine routinemäßige Kontrolle verbleibender DNA-Verunreinigungen auf Wirkstoffebene erfolgt. Es wurde bestätigt, dass derzeit Studien zur Verbesserung der Robustheit dieses Schritts durchgeführt werden, und diese sollten gemeldet werden**(REC7).** Die endgültige Bewertung der indirekten Filterqualifikation liegt nach Angaben des Antragstellers bereits vor und sollte zur Bewertung vorgelegt werden**(REC6)**.

Relevante Halte- und Transportzeiten wurden definiert und durch entsprechende Studien validiert.

Die Versandqualifizierungsstrategie wird ausführlich beschrieben und berücksichtigt sowohl thermische als auch mechanische Aspekte des Versands. Die Versandverfahren und Konfiguration für den Transport von gefrorenem AS zum

Die Produktionsstandorte für Fertigprodukte wurden validiert, um die Produkttemperatur für einen definierten Zeitraum im akzeptablen Bereich zu halten.

Eine Transportverifizierungsstudie ist geplant und die Ergebnisse werden im ersten Quartal 2021 verfügbar sein. Der Empfehlung, Qualifizierungsdaten zur Versandleistung bereitzustellen, wurde zugestimmt**(REC6)**.

Entwicklung von Fertigungsprozessen

Prozessentwicklungsänderungen wurden ausreichend zusammengefasst. Im Laufe der Entwicklungsgeschichte kamen zwei Wirkstoffverfahren zum Einsatz; Prozess 1 (klinisches Versuchsmaterial) und Prozess 2 (kommerzieller Prozess). Es werden Einzelheiten zu Prozessunterschieden, Begründungen für Änderungen und Ergebnisse einer Vergleichbarkeitsstudie bereitgestellt. Die wesentlichen Änderungen zwischen den Wirkstoffprozessvarianten wurden im Dossier beschrieben.

Es werden Chargenanalyseergebnisse bereitgestellt, die die Vergleichbarkeit zwischen nichtklinischen und klinischen Chargen zeigen. Eine zusätzliche Charakterisierung produktbezogener Arten und deren Bezug zu den endgültigen Produktspezifikationen wird als besondere Verpflichtung bereitgestellt.

Es wurden Elektropherogramme vorgelegt, die Ähnlichkeiten im Peakmuster der RNA-Spezies zeigten, es wurden jedoch auch einige Unterschiede zwischen Prozess 1 und 2 festgestellt. Es kann daher nicht darauf geschlossen werden, dass durch die Verfahren identische Arten erhalten werden. Es ist wahrscheinlich, dass die fragmentierten Spezies aufgrund ihrer erwarteten geringen Stabilität und schlechten Translationseffizienz nicht zu exprimierten Proteinen führen werden (siehe unten). Der Mangel an experimentellen Daten zur verkürzten RNA und den exprimierten Proteinen lässt jedoch keine endgültige Schlussfolgerung zu und erfordert eine weitere Charakterisierung. Daher bleibt die Bereitstellung zusätzlicher Charakterisierungsdaten als besondere Verpflichtung bestehen**(SO1)**.

Bezüglich des 5'-Kappenendes des AS bestätigte die Charakterisierung durch Umkehrphasen-Hochleistungsflüssigkeitschromatographie-UV und Massenspektrometrie (LC-UV/MS), dass die 5'-gekappten und nicht-gekappten Strukturen gleich sind, es jedoch eine leichte Verschiebung in Richtung gibt höhere 5'-Capping-Werte in Prozess 2. Das angegebene Qualitätsmerkmal „capped-intact RNA“ soll den Anteil der RNA-Moleküle im Wirkstoff widerspiegeln, die ein vollständig intaktes Molekül sind und über die 5'-Cap verfügen. Es wird darauf hingewiesen, dass die capped-intakte RNA nicht gemessen, sondern nur aus den Ergebnissen der 5'-Cap- und %RNA-Integritätstests berechnet wird. Daher kann dieses Argument allein die Vergleichbarkeit von Prozess 2 mit Prozess 1 nicht vollständig bestätigen, und es wurden weitere Charakterisierungsdaten und eine Begründung der Spezifikationen angefordert.

Dem Antragsteller zufolge besteht die Mehrheit der Fragmente voraussichtlich aus verkürzten Transkripten, einschließlich der 5'-Region, denen jedoch die 3'-Region und der Poly(A)-Schwanz fehlen. Die Ergebnisse, die auf einen erheblichen Anteil kürzerer/verkürzter mRNA mit sowohl Kappe als auch Poly(A)-Schwanz hinweisen, stimmen jedoch nicht mit dieser Aussage überein. Daher wurde der Antragsteller gebeten, die erzielten Ergebnisse zu diskutieren und zu begründen sowie die offensichtliche Diskrepanz zu erläutern. Es wurden zusätzliche Charakterisierungsdaten mithilfe einer orthogonalen Methode mit angereicherten Proben für fragmentierte Arten bereitgestellt. Vorläufige Charakterisierungsdaten isolierter fragmentierter Spezies deuten darauf hin, dass sie überwiegend die 5'-Kappe enthalten, aber keinen Poly(A)-Schwanz haben, was die Hypothese stützt, dass die meisten Fragmente durch vorzeitigen Abbruch der IVT-Reaktion entstehen würden. Die Charakterisierungsdaten müssen durch eine Analyse des Hauptpeaks aus der Ionenpaar-RP-HPLC und eine Analyse anderer Proben aus Prozess 1 und optimiertem Prozess 2 vervollständigt werden**(SO1).**Der Antragsteller wird weiterhin jede mögliche Überschätzung des Poly(A)-Schwanzes bewerten und sollte Fragmente für zukünftige AS-Prozessänderungen charakterisieren**(SO1)**.

Darüber hinaus wurde der Poly(A)-Schwanz des 3'-Endes mittels LC-UV/MS charakterisiert. Während sich herausstellte, dass die Ergebnisse zwischen den Chargen von Prozess 1 und Prozess 2 vergleichbar waren, wurden erhebliche Unterschiede festgestellt. Wie erwartet wurde eine Heterogenität des Poly(A)-Schwanzes sowohl für die Chargen von Prozess 1 als auch von Prozess 2 beobachtet. Daher wurden beim Vergleich von Prozess 1 leichte Unterschiede im Poly(A)-Schwanzmuster beobachtet

und 2 AS-Chargen verarbeiten. Der Antragsteller erklärt, dass die Umverteilung wahrscheinlich auf die Verwendung einer linearisierten DNA-Plasmid-Matrize in Prozess 2 anstelle einer PCR-abgeleiteten DNA-Matrize in Prozess 1 zurückzuführen ist. Für beide Prozesse wird erwartet, dass der Poly(A)-Schwanz ausreichend lang ist garantieren Stabilität der RNA und Funktion bei der Translation. Diese Erklärung wird vom CHMP als angemessen erachtet.

Durch LC/MS/MS-Oligonukleotidkartierung wurde gezeigt, dass die gesamte Primärsequenz des Wirkstoffs BNT162b2 vergleichbar ist. Die Zirkulardichroismus-Spektroskopie (CD) bestätigte, dass die Strukturen höherer Ordnung der AS-Chargen von Prozess 1 und Prozess 2 vergleichbar waren.

Zum Nachweis der Funktionalität wurde die Proteingröße nach in-vitro-Expression des BNT162b2-Wirkstoffs bestimmt. Es wurde gezeigt, dass die exprimierten Proteingrößen zwischen den Chargen von Prozess 1 und Prozess 2 vergleichbar sind. Es bedarf jedoch weiterer Klärung und es sollte eine Korrelation mit den berechneten Molekulargewichten des intakten S1S2-Proteins nachgewiesen werden.**(SO1)**.

Eine zweite Vergleichsstudie wurde vorgelegt, um die Vergleichbarkeit zwischen den Process 2-Produktionsanlagen zu bewerten. In die Studie wurden jeweils Chargen von den Standorten Andover und BioNTech einbezogen. Darüber hinaus wurden Prozess-2-Chargen, die für die klinische Versorgung und die Notversorgung auf dem US-Markt geplant sind, sowie repräsentative Chargen aus Prozess 1 in den Vergleich einbezogen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die an den Standorten Andover und BioNTech hergestellten Prozess-2-Chargen in Bezug auf die Identität, die durch Agarosegele überwacht wurde, und die 5'Cap-Struktur, die durch LC-UV und anschließende MS-Analyse charakterisiert wurde, vergleichbar waren. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die Primärsequenz und die Sekundärstruktur für alle in die Studie einbezogenen Chargen von Prozess 1 und Prozess 2 vergleichbar sind. Die Länge und Verteilung des Poly(A)-Schwanzes wurde mittels RP-HPLC und MS-Analyse untersucht. Alle Chargen von Prozess 2 erwiesen sich als vergleichbar, während die Chargen von Prozess 1 ein etwas anderes Poly(A)-Schwanzmuster aufwiesen.

Die exprimierte Proteingröße nach in-vitro-Expression des Wirkstoffs BNT162b2 wurde bestimmt und die Ergebnisse zeigen die Vergleichbarkeit zwischen den Chargen. Allerdings ist die Identität der von WB identifizierten Banden nicht hinreichend begründet und es wird um weitere Klärung gebeten**(SO1)**.

Insgesamt bestätigen die eingereichten Daten eine gleichbleibende und vergleichbare Qualität der an den Standorten Andover und BioNTech hergestellten Prozess-2-Chargen.

Es wurden Prozesscharakterisierungsstudien mit verkleinerten Modellen einzelner Betriebsabläufe durchgeführt.

Es ist zu beachten, dass zukünftige Änderungen an den Prozessparametern, unabhängig von der Klassifizierung als CPP oder Nicht-CPP, als Änderung der Bedingungen der MA beantragt werden sollten.

Ursprünglich wurden Zugabemengen für ATP und CTP als Nicht-CPPs identifiziert, da beide im theoretischen Überschuss zugeführt wurden. Nach weiteren Produktionskampagnen und weiteren kleineren Studien zeigte sich, dass diese Mengen einschränkend sein könnten, und die Sortimente wurden im oberen Bereich erweitert. Es ist anzumerken, dass nach der Anpassung dieser Volumina der Prozentsatz der RNA-Integrität auf ein Niveau gestiegen ist, das besser mit Prozess-1-Chargen übereinstimmt. Da jedoch die Zielvolumina für ATP und CTP erhöht wurden, um zu vermeiden, dass diese Nukleotide geschwindigkeitsbestimmend sind, um den Prozentsatz der RNA-Integrität zu erhöhen, müssen die PAR-Bereiche angepasst und das Dossier entsprechend aktualisiert werden **(REC8)**.

Die akzeptablen Bereiche für CPPs werden im Dossier aktualisiert.

Es wurde eine Sicherheitsrisikobewertung für mögliche prozessbedingte Verunreinigungen im Wirkstoffprozess im Hinblick auf die Patientensicherheit durchgeführt. Die Quellen der Verunreinigungen werden ausreichend angegangen.

Die Strategie zur Bewertung des Sicherheitsrisikos umfasst den Vergleich der theoretischen Worst-Case-Konzentration von Verunreinigungen unter der Annahme, dass keine Entfernung erfolgt, mit berechneten Sicherheitsrisikoschwellen.

Die Worst-Case-Werte an restlichen Rohstoffen und Reagenzien aus dem Herstellungsprozess des Wirkstoffs BNT162b2 lagen rechnerisch deutlich unter den vorgegebenen Sicherheitsgrenzwerten. Dies wird als akzeptabel befunden.

Charakterisierung

Die analytische Charakterisierung wurde an der im kommerziellen Maßstab hergestellten aktiven Substanz BNT162b2 durchgeführt. Dies wird als akzeptabel befunden.

Die physikalisch-chemische Charakterisierung umfasste die Bewertung der Primärstruktur, der 5'-Kappenstruktur, des Poly(A)-Schwanzes und der Struktur höherer Ordnung. Die Primärstruktur wurde durch Oligonukleotidkartierung und die orthogonale Methode, RNA-Sequenzierung unter Verwendung der Next Generation Sequencing (NGS)-Technologie, bestätigt. Die Ergebnisse bestätigen die RNA-Sequenz. Der 5'-Cap und der 3'-Poly-A-Schwanz wurden durch zwei separate LC-UV/MS-Methoden bestätigt. Es wurde gezeigt, dass die vorherrschende Form des 5'-Terminus die Nukleotidsequenz voller Länge mit dem 5'-Cap ist. Die Struktur höherer Ordnung des mRNA-Wirkstoffs BNT162b2 wurde in Lösung mithilfe biophysikalischer Techniken charakterisiert.

Insgesamt wurden modernste Methoden zur physikalisch-chemischen Charakterisierung eingesetzt und die Ergebnisse bestätigten die erwartete Reihenfolge und Qualitätsmerkmale. Es wird empfohlen, dass der Antragsteller umfassend die Fähigkeit einer bestimmten Analysemethode beschreibt, geringere Mengen produktbezogener Verunreinigungen in Gegenwart der richtigen Form im Wirkstoff nachzuweisen.**(REC9)**.

Eine Unsicherheit im Abschnitt „Charakterisierung“ besteht darin, dass keine biologische Charakterisierung dargestellt wird. Als Antwort auf Fragen während des Verfahrens hat sich der Antragsteller verpflichtet, das Dossier mit der Strategie zur Wirksamkeitsbestimmung zu aktualisieren und sich mit relevanten Funktionstests zu befassen, einschließlich der Ergebnisse der In-vitro-Expression (Wirksamkeit) und der Ergebnisse aus der Analyse der exprimierten Proteingröße für die Wirkstoffcharge 20Y513C101 . Es wird empfohlen, dass der Antragsteller die Ergebnisse und die Eignung des Tests für eine bestimmte Methode zur biologischen Charakterisierung der Proteinexpression des Wirkstoffs bespricht**(REC10)**.

Wie oben beschrieben, sind die ausgedrückten Ergebnisse der Proteingröße derzeit nicht ausreichend bestätigt und in den Bestimmungen der MA ist eine spezifische Verpflichtung festgelegt, die eine angemessene Charakterisierung vorschreibt**(SO1).**

Prozessbedingte und produktbedingte Verunreinigungen sowie potenzielle Kontaminanten werden beschrieben. Eine Reihe von Chargen wurden auf Verunreinigungen untersucht, z. B. klinische Chargen, Erstversorgungschargen und PPQ-Chargen aus beiden Produktionsstandorten.

Die einzige angesprochene produktbezogene Verunreinigung ist doppelsträngige RNA, die aus der In-vitro-Transkriptionsreaktion stammt. Die Ergebnisse der Wirkstoffchargen zeigen, dass der Gehalt an doppelsträngiger RNA niedrig, akzeptabel und konsistent ist.

Neben doppelsträngiger RNA gibt es verkürzte RNA, auch fragmentierte Arten genannt. Verkürzte RNA spiegelt sich in der AS-Spezifikation im Hinblick auf die RNA-Integrität wider. Allerdings ist die Charakterisierung von BNT162b2 AS in Bezug auf einen bestimmten Parameter derzeit nicht vollständig. Dies ist besonders wichtig, wenn man bedenkt, dass die aktuellen AS- und Endprodukt-Akzeptanzkriterien einen Anteil fragmentierter Arten zulassen. Der Antragsteller sollte zusätzliche Daten bereitstellen, um die im Endprodukt vorhandenen verkürzten und modifizierten mRNA-Spezies weiter zu charakterisieren. Für die vorherrschenden Arten sollten relevante Daten zur Protein-/ Peptidcharakterisierung bereitgestellt werden **(SO1)**.

Restliche DNA-Matrize ist eine prozessbedingte Verunreinigung, die aus der linearisierten DNA-Matrize stammt, die der In-vitro-Transkriptionsreaktion hinzugefügt wurde. Die Messung der verbleibenden DNA-Vorlage erfolgt gemäß der Spezifikation des Wirkstoffs. Die Werte werden durch einen Spezifikationsgrenzwert gesteuert, der als angemessen niedrig angesehen wird.

Die in diesem Abschnitt beschriebenen potenziellen Kontaminanten sind Endotoxin und Keimbelastung. Für alle untersuchten Chargen werden akzeptable Ergebnisse für den Proteinase-K-Pool, das UF-Retentat vor der Rückgewinnung, den UF-Produktpool und den Wirkstoff angezeigt.

Spezifikation

Die Wirkstoffspezifikationen beinhalten Tests auf Aussehen (Klarheit, Färbung (Ph. Eur.)), pH-Wert (Ph. Eur.), Gehalt (RNA-Konzentration) (UV-Spektroskopie), Identität der kodierten RNA-Sequenz (RT-PCR), RNA Integrität (Kapillargelelektrophorese), 5'-Cap (RP-HPLC), Poly(A) Tail (ddPCR), Residual DNA Template (qPCR), dsRNA (Immunoblot), Bakterielles Endotoxin (Ph. Eur.) und Bioburden (Ph. Eur.) . EUR.).

Die vorgeschlagene Spezifikation für den Wirkstoff gilt im Hinblick auf die für die routinemäßige Freisetzungsprüfung ausgewählten Eigenschaften als für die Zulassung akzeptabel. Im Rahmen des Verfahrens wurden auf Nachfrage die Spezifikationsgrenzen für eine Reihe von Attributen verschärft.

Die Länge der Poly(A)-Schwänze im Wirkstoff BNT162b2 ist wichtig für die RNA-Stabilität und die Translationseffizienz. Auch wenn bisher vergleichbare Ergebnisse berichtet wurden, sollte die Länge des Poly(A)-Schwanzes in die Prüfung der Wirkstofffreisetzung einbezogen werden**(SO2)**.

Die zur Festlegung der Akzeptanzkriterien verwendeten Gründe werden ausführlich beschrieben und basieren auf einem begrenzten Datensatz, der repräsentativ für den Wirkstoff BNT162b2 ist, der im beabsichtigten kommerziellen Maßstab und Verfahren hergestellt wurde. Aus den verfügbaren Daten werden die Akzeptanzkriterien für mRNA-Integrität, dsRNA und Poly(A)-Schwanz im Zusammenhang mit den in klinischen Studien verwendeten Chargen und mit der nachgewiesenen Herstellungsfähigkeit betrachtet und müssen gegebenenfalls neu bewertet und überarbeitet werden, sobald weitere Daten verfügbar sind **(SO2).**

Die Wirksamkeitsprüfung ist nicht Bestandteil der Wirkstoffkontrolle, sondern wird auf der Ebene der Freigabeprüfung des Fertigprodukts durchgeführt. In Anbetracht der Art dieses Produkts wird der Ansatz vom CHMP befürwortet.

analytische Methoden

Alle zur Prüfung des Wirkstoffs verwendeten Analysemethoden sind im Dossier ausreichend beschrieben. Die folgenden Tests werden gemäß den Ph. Eur.-Kapiteln durchgeführt; Klarheit (Ph Eur 2.2.1), Farbe (Ph Eur 2.2.2), pH-Wert (Ph Eur 2.2.3), bakterielle Endotoxine (Ph Eur 2.6.14) und Keimbelastung (Ph Eur 2.6.12).

Alle nichtkompendialanalytischen Methoden sind ausreichend beschrieben. Diese Analysemethoden wurden anhand der in ICH Q2(R1) dargestellten Parameter entsprechend validiert.

Das technische Verfahren zur Quantifizierung des Poly(A)-Schwanzes gilt im Allgemeinen als ausreichend beschrieben, die Eignung dieser Methode für den beabsichtigten Zweck muss jedoch noch bestätigt werden**(SO2)**.

Chargenanalyse

Es werden Chargenergebnisse für Wirkstoffchargen dargestellt, die für die nichtklinische Toxikologie, klinische Studien, Prozessleistungsqualifizierung (PPQ), Notversorgung und Stabilität verwendet werden.

Im Allgemeinen zeigen die mit dem kommerziellen Verfahren (Verfahren 2) erzielten Ergebnisse bis auf wenige Ausnahmen die Konsistenz von Charge zu Charge.

Referenzmaterialien

Der aktuelle Referenzstandard wird als Clinical Reference Material (CRM) bezeichnet. Ein Stabilitätsprotokoll wird bereitgestellt. Der Antragsteller hat zugestimmt, auf Anfrage zusätzliche Informationen wie ein Protokoll zur Vorbereitung und Qualifizierung des zukünftigen Referenzmaterials bereitzustellen**(REC12)**.

Zukünftig wird ein zweistufiges System für zukünftiges kommerzielles Referenzmaterial implementiert. Für das Wirkstoffreferenzmaterial werden ein primäres Referenzmaterial (PRM) und ein erstes Arbeitsreferenzmaterial (WRM) erstellt.

Behälterverschluss

Die Informationen zum Behälterverschlusssystem sind akzeptabel. Einhaltung der Ph. Eur. wurde bestätigt.

Stabilität

Basierend auf den vorgelegten begrenzten Stabilitätsdaten kann eine Haltbarkeitsdauer des Wirkstoffs bei -20 ± 5 °C bei Lagerung im handelsüblichen Behälterverschlusssystem genehmigt werden. Das Stabilitätsprogramm ist so konzipiert, dass es den ICH-Richtlinien folgt. Die verwendeten Testmethoden sind stabilitätsanzeigend. Daten der Standorte Andover, Mainz, Rentschler sind enthalten.

Es wird darauf hingewiesen, dass der Antragsteller angibt, dass derzeit Tests an den klinischen Chargen durchgeführt werden und das Dossier mit Daten für diese Chargen sowie allen neuen Daten, die für die primären Prozessvalidierungschargen verfügbar sind, aktualisiert wird. Studien zu thermischen Zyklen wurden eingeleitet und mindestens eine Prozessvalidierungscharge wird zu einem späteren Zeitpunkt Photostabilitätsstudien unterzogen.

Basierend auf den vorgelegten Stabilitätsdaten kann für den Wirkstoff bei Lagerung im handelsüblichen Behälterverschlusssystem eine Haltbarkeit bei -20 ± 5 °C angenommen werden.

2.2.3. Fertiges Arzneimittel

Beschreibung des Produkts und der pharmazeutischen Entwicklung

Das BNT162b2-Fertigprodukt (FP) wird als konservierungsmittelfreies 5-Dosen-Mehrfachdosis-Konzentrat geliefert, das vor der intramuskulären Injektion verdünnt werden muss. Das Endprodukt ist eine sterile Dispersion RNA-haltiger Lipid-Nanopartikel (LNPs) in wässrigem Kryoschutzpuffer.

Jede Durchstechflasche enthält 0,45 ml des Fertigprodukts mit einem pH-Wert von 6,9 bis 7,9 und ist für die Abgabe von insgesamt 5 Dosen nach Verdünnung durch Zugabe von 1,8 ml steriler 0,9 %iger Natriumchloridlösung auf ein Gesamtvolumen von 2,25 ml ausgelegt. Jede Dosis enthält 30 µg RNA in 0,3 ml.

Die Überfüllung der Durchstechflasche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass die vollständigen fünf Dosen nach der Verdünnung aus der Durchstechflasche mit mehreren Dosen entnommen und korrekt verabreicht werden können, wobei ein möglicher Produktverlust während dieser Verdünnungs- und Verabreichungsschritte zu berücksichtigen ist. Die Begründung der Überfüllung ist hinreichend diskutiert und wird als akzeptabel angesehen. Die Entwicklungsdaten des Antragstellers und die Tests des fertigen Produkts bestätigen, dass 5 Dosen konsistent aus der Durchstechflasche entnommen und nach der Verdünnung abgegeben werden können.

Das fertige Produkt wird in einem 2-ml-Glasfläschchen geliefert, das mit einem Bromobutyl-Gummistopfen und einem Aluminiumsiegel mit abklappbarer Kunststoffkappe verschlossen ist.

Die vollständige Liste der sonstigen Bestandteile ist oben in Abschnitt 2.2.1 aufgeführt; ALC-0315 und ALC-0159 (funktionelle Lipide), DSPC und Cholesterin (strukturelle Lipide), Kaliumchlorid, Kaliumdihydrogenphosphat, Natrium

Chlorid und Dinatriumphosphat-Dihydrat (Pufferbestandteile), Saccharose (Kryoschutzmittel) und Wasser für Injektionszwecke.

Alle Hilfsstoffe außer den funktionellen Lipiden ALC-0315 und ALC-0159 und dem Strukturlipid DSPC entsprechen der Ph. Eur. Die funktionellen Lipidhilfsstoffe ALC-0315 und ALC-0159 werden als neuartige Hilfsstoffe klassifiziert. Sowohl die Strukturlipide DSPC als auch Cholesterin werden in mehreren bereits zugelassenen Fertigprodukten verwendet. Es wurde begründet, warum DSPC nicht als neuartiger Hilfsstoff angesehen wird. DSPC wird als Teil des LNP für das in der EU zugelassene Fertigprodukt Onpattro verwendet, das intravenös in einer viel höheren Dosis als der intramuskulären Dosis für dieses Produkt verabreicht wird. Zusätzlich; DOPC, ein strukturell verwandtes Lipid, ist in Fertigprodukten enthalten, die in der EU zur intramuskulären Verabreichung zugelassen sind. Daher wurde der Schluss gezogen, dass der Umfang der für DSPC bereitgestellten Informationen den Anforderungen an einen bekannten Hilfsstoff entspricht, ausreichend und angemessen begründet ist.

Die Fläschchen-, Stopfen- und Dichtungskomponenten entsprechen der entsprechenden Ph. Eur. Monographien für Primärbehälter und Verschlüsse.

Formulierungsentwicklung

Der Abschnitt zur Formulierungsentwicklung beschreibt und begründet die gewählte Formulierung und ist ausreichend umfassend.

Die Studien zur Formulierungsentwicklung der RNA-haltigen Lipid-Nanopartikel wurden ausführlich beschrieben. Die LNPs bestehen aus vier Lipiden, von denen jedes einen funktionellen oder strukturellen Zweck hat. Die gebildeten RNA-haltigen LNPs sind feste Partikel. Darüber hinaus zeigen die bisher gesammelten Chargendaten eine konsistente Herstellung von Lipid-Nanopartikeln sowohl hinsichtlich der Größe als auch der Polydispersität.

Lipidbedingte Verunreinigungen wurden im Endprodukt identifiziert und charakterisiert. Eine Untersuchung wurde eingeleitet und läuft noch, um mögliche Grundursachen zu bewerten und zu überprüfen. Das Ergebnis der Untersuchung ist vorzulegen (SO2).

In fertigen Produktchargen wurden gelegentlich sichtbare Partikel festgestellt. Charakterisierungsdaten wurden präsentiert und die Kontrollstrategie wurde diskutiert. Die Daten zeigen, dass die Partikel aus Komponenten der fertigen Produktformulierung bestehen. Während der Fertigung wird eine 100-prozentige Sichtprüfung durchgeführt und das automatische Prüfsystem wird aktualisiert, um die Prüfung zu verbessern. Routinemäßige Freisetzungs- oder routinemäßige Stabilitätsdaten deuten darauf hin, dass die Neigung von Partikeln zur Bildung nach der Lagerung gering ist. Wenn im verdünnten Impfstoff Partikel beobachtet werden, sollte die Durchstechflasche entsorgt werden.

Neuartige Hilfsstoffe

Das fertige Produkt enthält zwei neuartige Hilfsstoffe: das kationische Lipid ALC-0315 und das PEGylierte Lipid ALC-0159. Es werden nur begrenzte Informationen zu den neuartigen Hilfsstoffen bereitgestellt.

ALC-0315 (kationisches Lipid)

Der neuartige Hilfsstoff ALC-0315 ist ein kationisches Lipid, das ein tertiäres Amin und zwei Estereinheiten enthält, ((4-Hydroxybutyl)azandiyl)bis(hexan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoat).

Figur 1 ALC-0315-Struktur

Asterisks (*) indicate chiral centers.

Es folgt eine kurze Beschreibung der chemischen Synthese. Die Lieferanten werden im Dossier definiert. Ein ähnlicher Herstellungsprozess wird für ALC-0315 in klinischen und kommerziellen Fertigproduktchargen verwendet.

Um das Reinheitsprofil zu bestätigen und eine umfassende Qualitätskontrolle sowie Chargenkonsistenz über den gesamten Lebenszyklus des Endprodukts sicherzustellen, sollte der Antragsteller zusätzliche Informationen über den Syntheseprozess und die Kontrollstrategie für den Hilfsstoff ALC-0315 bereitstellen. (**SO4**)

Die vorgeschlagene Spezifikation wird auf Grundlage der verfügbaren Daten als akzeptabel angesehen. Es sollten jedoch zusätzliche Informationen zu Spezifikationen bereitgestellt werden**(SO4)**.

Stabilitätsdaten eines Lieferanten zeigen, dass ALC-0315 bei Lagerung unter den empfohlenen Lagerbedingungen stabil ist. Darüber hinaus ist der Hilfsstoff bei Raumtemperatur stabil und eignet sich für die Verwendung in weiteren Herstellungsschritten. Stabilitätsdaten eines Lieferanten gelten als repräsentativ für Lipide eines anderen Lieferanten.

In einigen kürzlich hergestellten Fertigproduktchargen wurden lipidbedingte Verunreinigungen beobachtet, die mit ALC-0315-Lipidchargen in Zusammenhang stehen. Die Qualität des ALC-0315-Hilfsstoffs wird auf der Grundlage der verfügbaren Daten als akzeptabel angesehen, sofern bestimmte Verunreinigungen im Endprodukt weiter untersucht werden**(SO2)**.

ALC-0159 (PEGyliertes Lipid)

Der neuartige Hilfsstoff ALC-0159 ist ein PEGyliertes Lipid, 2 [(Polyethylenglykol)-2000]-N,Nditetradecylacetamid.

Abbildung 2 ALC-0159-Struktur

Es folgt eine kurze Beschreibung der chemischen Synthese.

Die Lieferanten werden im Dossier definiert. Bei der Entwicklung der klinischen Studien der Phasen 1, 2 und 3 wurde derselbe Lieferant eingesetzt. Für ALC-0159 wurde während der gesamten Entwicklung des Endprodukts derselbe Syntheseweg verwendet.

Um das Reinheitsprofil zu bestätigen und eine umfassende Qualitätskontrolle sowie Chargenkonsistenz über den gesamten Lebenszyklus des Endprodukts sicherzustellen, wird der Antragsteller gebeten, zusätzliche Informationen über den Syntheseprozess und die Kontrollstrategie für den Hilfsstoff ALC-0159 bereitzustellen. **(SO5)**

Die vorgeschlagene Spezifikation wird auf der Grundlage der verfügbaren Daten als akzeptabel angesehen. Um jedoch die Strategie zur Verunreinigungskontrolle zu verbessern und die Chargenkonsistenz des Endprodukts sicherzustellen, sollten zusätzliche Informationen zu den Spezifikationen bereitgestellt werden**(SO5)**.

Stabilitätsdaten zeigen, dass ALC-0159 stabil ist, wenn es unter den empfohlenen Lagerbedingungen gelagert wird.

Entwicklung von Fertigungsprozessen

Die Entwicklungsgeschichte des fertigen Produkts ist ausreichend beschrieben. Der Prozess wurde auf kommerzielle Einrichtungen zur Herstellung späterer klinischer Materialien, zur Notversorgung und zur kommerziellen Versorgung übertragen. Es wurde eine Tabelle zur Genealogie und Verwendung der fertigen Produktchargen bereitgestellt.

Der Antragsteller gibt an, dass die Vergleichbarkeit in einem schrittweisen Vorgehen durch eine Kombination aus Freigabetests und erweiterten Charakterisierungsmethoden nachgewiesen wird. Man ist sich einig, dass die Vergleichbarkeit hinreichend nachgewiesen wurde und nur geringe Unterschiede festgestellt wurden.

Im Rahmen des laufenden Regulierungsverfahrens wurden Freigabetestergebnisse einer Reihe kürzlich hergestellter GMP-Chargen vorgelegt. Die Freigabedaten der GMP-Chargen werden mit den klinischen Chargen sowie den Ergebnissen der Notversorgungschargen verglichen. Es besteht Einvernehmen darüber, dass die festgestellten Unterschiede bei allen in der FP-Spezifikation enthaltenen Tests gering und gering sind und dass die Vergleichbarkeit vorbehaltlich der weiter unten beschriebenen spezifischen Verpflichtungen für die getesteten Attribute und angesichts der Pandemiesituation ausreichend nachgewiesen wurde. Darüber hinaus wird der Vergleich durch zusätzliche Charakterisierungstests an zukünftigen Chargen des Endprodukts weiter ausgebaut. Der Antragsteller hat bestätigt, dass die Tests gemäß dem vereinbarten Protokoll zur Vergleichbarkeit von Endprodukten durchgeführt werden und dass die Ergebnisse im Rahmen einer spezifischen Verpflichtung übermittelt werden (**SO3**).

Aufgrund des dringenden Bedarfs an diesem Produkt und der Pandemiesituation wird ein gleichzeitiger Validierungsansatz verwendet. Die Gründe für diesen Ansatz wurden dokumentiert und werden vereinbart. Dieser gleichzeitige Ansatz erfordert die Dokumentation von Zwischenberichten für jeden einzelnen Validierungslauf. Pro Standort wird ein Gesamtbericht erstellt, der alle Bewertungen zusammenfasst und eine Vergleichbarkeitsbeurteilung der Daten aller hergestellten Chargen enthält. Abschließend wird ein mit diesem Plan verknüpfter Abschlussbericht verfasst, der alle Erkenntnisse aus den verschiedenen Validierungsberichten zusammenfasst. Die Prozessvalidierung (PPQ) für Chargen im kommerziellen Maßstab wurde eingeleitet und ein zusammenfassender Bericht einer PPQ-Validierungscharge wurde bereitgestellt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Informationen zur Prozessvalidierung vorbehaltlich der vereinbarten spezifischen Verpflichtung, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine zusätzliche Validierung bereitstellen muss, als akzeptabel gelten, sofern in der kommerziellen Anlage ein akzeptables Validierungsprogramm erstellt und ein zusammenfassender Bericht einer PPQ-Validierungscharge vorgelegt wurde Daten (**SO3**).

Die Entwicklung des Herstellungsprozesses wird ausführlich beschrieben und kritische Prozessparameter definiert. Es wurden Prozesscharakterisierungsstudien mit verkleinerten Modellen einzelner Betriebsabläufe durchgeführt.

Es wurde eine allgemeine Kontrollstrategie vorgestellt, einige Parameter und Bereiche können jedoch nach Abschluss der PPQ und weiterer Charakterisierungsstudien aktualisiert werden. Für die Bewertung der gesamten Kontrollstrategie ist ein vollständiger Satz an Daten und Informationen erforderlich. Dieses Dokument wird nach Fertigstellung bewertet. Mit dem Antragsteller wurde ein Zeitplan für die Bereitstellung des endgültigen Datensatzes vereinbart**(SO3)**.

Die analytische Teststrategie des fertigen Produkts hat sich im Laufe der Entwicklung geändert und diese Änderungen wurden beschrieben. Überbrückungsstudien wurden für analytische Tests durchgeführt, die geändert oder ersetzt wurden (unsichtbare Partikel, Identität der kodierten RNA-Sequenz und RNA-Integrität). Dies wird als akzeptabel befunden.

Behälterverschlusssystem

Die Entwicklung des Behälterverschlusssystems wird ausreichend dargestellt. Die Primärverpackung besteht aus einem Glasfläschchen und einem Gummistopfen und entspricht den Kompendialanforderungen der Ph. Eur.

Mit dem Brombutyl-Gummistopfen wurden kontrollierte Extraktionsstudien durchgeführt. Der Antragsteller wird die aktualisierten Ergebnisse der Leachables-Studie zur Bewertung vorlegen. (**REC13**)

Mikrobiologische Eigenschaften

Es wurden Integritätsprüfungen des Behälterverschlusses durchgeführt, um zu zeigen, dass die Präsentation des 2-ml-Behälterverschlusses vollständig ist.

Um die Kontrollstrategie zu verbessern, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Validierungsergebnisse alternativer Sterilitätstests, d. h. Schnellsterilitätstests, zur Bewertung vor der Implementierung bereitstellen (**REC14**).

Kompatibilität

Die beschriebenen Studien wurden durchgeführt, um die physikochemische Stabilität des FP nach Verdünnung mit 0,9 %iger Natriumchloridlösung im Originalglasfläschchen sowie mit üblicherweise im Handel erhältlichen Verabreichungskomponenten und unter Verwendung von Worst-Case-Bedingungen für Dosierung und Verabreichung im klinischen Umfeld zu bewerten. Die aufgetaute Haltezeit (Gebrauchsdauer) des unverdünnten Fertigprodukts wurde auf 5 Tage bei 2–8 °C und 2 Stunden bei bis zu 30 °C festgelegt.

Die präsentierten Ergebnisse belegen die physikalisch-chemische Stabilität von FP, verdünnt in 0,9 %iger Natriumchloridlösung, für bis zu 24 Stunden bei Umgebungs- oder Kühltemperaturen (2–30 °C), nachdem das Produkt im aufgetauten Zustand bis zu 5 Tage bei 2–8 °C gehalten wurde und 2 Stunden bei 30 °C.

Die Kompatibilität mit Dosierkomponenten (Spritzen und Nadeln) wurde für bis zu 6 Stunden nachgewiesen. Darüber hinaus wurde eine mikrobiologische Untersuchung der Verweildauer im Gebrauch mittels eines Belastungstests mit fünf kompendialen Mikroorganismen durchgeführt. Innerhalb von 12 Stunden nach der Inokulation wurde bei Lagerung von verdünntem FP in 0,9 %iger Natriumchloridlösung bei 20–25 °C für keinen der Mikroorganismen ein signifikantes Wachstum (>0,5 log10 vom Startpunkt) beobachtet. Daher wird auf der Grundlage der Ergebnisse der mikrobiologischen Studie zur Verweildauer im Gebrauch die vorgeschlagene Verweildauer von bis zu 6 Stunden bei Umgebungstemperatur vereinbart, wie in den Produktinformationen angegeben. Darüber hinaus gibt der Antragsteller auch an, dass die Nutzungsdauer im Einklang mit der WHO-Richtlinie zur Verwendung geöffneter Mehrfachdosis-Impfstofffläschchen steht (WHO Policy Statement: Multi-dose vial Policy (MDVP) – Handling of Multi-Dosis-Impfstofffläschchen). Impfstofffläschchen nach dem Öffnen dosieren, Version 2014).

Die Kompatibilität des Endprodukts wird durch die durchgeführten Verdünnungs- und Verabreichungssimulationsstudien annehmbar nachgewiesen.

Herstellung der Produkt- und Prozesskontrollen

Die Chargenfreigabe des fertigen Produkts erfolgt durch Pfizer Manufacturing Belgium NV, Puurs, Belgien oder BioNTech Manufacturing GmbH, Mainz, Deutschland. Der GMP-Status der Herstellungs- und Teststandorte des Endprodukts wurde bestätigt.

Der Herstellungsprozess des fertigen Produkts umfasst die folgenden Hauptschritte: Auftauen und Verdünnen des Wirkstoffs, LNP-Bildung und -Stabilisierung, Pufferaustausch, Konzentration und Filtration, Konzentrationsanpassung und Zugabe von Kryoschutzmittel, Sterilfiltration, aseptische Abfüllung, visuelle Inspektion, Etikettierung, Einfrieren und Lagerung . Kritische Herstellungsschritte werden besprochen und relevante Inprozesskontrollen werden angewendet.

Das Dossier sollte aktualisiert werden, um weitere Details zur Erhöhung der Chargengröße bereitzustellen, einschließlich der Anzahl der verwendeten AS-Beutel und Chargen, der Konfiguration der verwendeten Filter, der Filteroberflächen und der Prozesskontrollen (**REC14**). Das Fehlen einer Rückstandsprüfung wird als akzeptabel angesehen.

Versandvalidierung

Dieser Abschnitt enthält eine Zusammenfassung der Qualifizierung des Versandprozesses für den Transport des BNT162b2-Fertigprodukts in passiven thermischen Versandbehältern für Luft- und Straßentransporte bei Temperaturbedingungen von -90 bis -60 °C von der Herstellungs- und Verpackungsstelle des Fertigprodukts zu den Dosierungsstandorten in der EU.

Es wurden kurze Zeiträume außerhalb der vorgesehenen routinemäßigen Versandbedingungen von -90 bis -60 °C während des Transports und an Vertriebsstandorten definiert.

Der Versandtemperaturbereich von -90 bis -60 °C basiert auf verfügbaren Stabilitätsdaten.

Während des Transports ist ein Auftau- und Wiedergefrierzyklus zulässig. Die Zeit während des Transports außerhalb des vorgesehenen Lager- und Versandtemperaturbereichs (-90 bis -60 °C) ohne Auftauen ist für bestimmte Zeiten und Bedingungen für mehrere Transfers und Umverteilungen während des Versands mit anschließendem Wiedereinfrieren auf -90 bis -60 °C zwischen den Transfers zulässig . Die Temperaturabweichungszuschläge werden durch Daten gestützt.

Zu den ausgewählten Versandmethoden gehören Versandbehälter, die durch eine Kombination aus Isolierung und Trockeneis die Produkttemperatur aufrechterhalten sollen. Der Antragsteller hat bereits Erfahrung mit diesen passiven Wärmetransportmitteln und hat gezeigt, dass sie während des Produktversands den Temperaturbereich von -90 bis -60 °C aufrechterhalten, einschließlich geringfügiger Versandverzögerungen und kurzer Exposition gegenüber extremen Temperaturen, die gelegentlich während des Versands und der Handhabung beobachtet werden.

Alle Sendungen werden kontinuierlich mit Temperaturdatenloggern überwacht.

Die allgemeine Qualifizierungsstrategie berücksichtigte sowohl thermische als auch mechanische Aspekte der Schifffahrt bei der passiven Wärmeförderung und wurde durch betriebliche Qualifizierungs- und Leistungsqualifizierungstests unterstützt. Es wurde eine Zusammenfassung der Versandqualifizierungsstrategie bereitgestellt.

Bei der passiven Wärmeübertragung konzentriert sich die Qualifikation auf die Fähigkeit des passiven Systems, die erforderlichen Temperaturen mit bestimmten Phasenwechselmaterialien oder Trockeneis aufrechtzuerhalten, wenn es Umgebungstemperaturprofilen für den ungünstigsten Fall ausgesetzt wird. Diese Studien werden in Laborkammern durchgeführt, um den Sommer als ungünstigste Umgebungsprofile zu simulieren.

Eine simulierte Vertriebsstudie zeigte die Unversehrtheit des Endprodukts und der Verpackung, nachdem es simulierten Vertriebsgefahrenbedingungen ausgesetzt war und die in den Worst-Case-Verlängerungstransportwegen angegebenen Dauer eingehalten wurde.

Die Ergebnisse der thermischen Qualifizierung haben die festgelegten Akzeptanzkriterien erfüllt und unterstützen den Versand des BNT162b2-Fertigprodukts unter Verwendung der passiven thermischen Transportbehälter entweder direkt oder direkt

über qualifizierte Vertriebszentren. Zur Vervollständigung der Versandqualifikation wurden eine Leistungsqualifizierung für die passive thermische Beförderung und eine simulierte Versandstudie zum Aufpralltest des fertigen Produkts durchgeführt, wobei sowohl thermische als auch mechanische Aspekte des Versands bewertet wurden.

Die Prozessparameter für Lagerung und Versand werden als akzeptabel befunden.

Medienfüllungen

Zur Validierung des aseptischen Abfüllprozesses wurden für die Abfülllinie Medienabfüllungen durchgeführt, die gemäß den Richtlinien durchgeführt wurden. Es wurden Ergebnisse aus drei aufeinanderfolgenden Simulationsstudien vorgelegt, die zufriedenstellende Ergebnisse ohne kontaminierte Einheiten lieferten. Die Ergebnisse für die Medienfüllung decken die maximale Prozesszeit für die Herstellung des Endprodukts ab und simulieren die Herstellungsbedingungen im ungünstigsten Fall. Die Validierung der Medienabfüllung hat gezeigt, dass während des Abfüllprozesses aseptische Bedingungen aufrechterhalten werden. Für die Abfülllinie wird die maximale Zeit nach Abschluss der Medienabfüllqualifikationsstudien festgelegt. Dies wird als akzeptabel befunden.

Verifizierung prozessbegleitender Testmethoden

Daten zur Verifizierung von In-Prozess-Testmethoden standen zum Zeitpunkt des aktuellen Regulierungsverfahrens noch aus und sollten im zweiten Quartal 2021 bereitgestellt werden (**REC15**).

Haltezeiten

Es wurden Wartezeiten festgelegt. Es wird darauf hingewiesen, dass jede Änderung dieses Abschnitts der Agentur über einen Änderungsantrag vorgelegt werden muss.

Prozessvalidierungsplan

Es wurde ein FP-Prozessvalidierungsplan bereitgestellt.

Aufgrund des dringenden Bedarfs an diesem Produkt und der Pandemiesituation wird ein gleichzeitiger Validierungsansatz verwendet. Die Gründe für diesen Ansatz wurden dokumentiert. Dieser gleichzeitige Ansatz erfordert die Dokumentation von Zwischenberichten für jeden einzelnen Validierungslauf. Pro Standort wird ein Gesamtbericht erstellt, der alle Bewertungen zusammenfasst und eine Vergleichbarkeitsbeurteilung der Daten aller hergestellten Chargen enthält. Abschließend wird ein mit diesem Plan verknüpfter Abschlussbericht verfasst, der alle Erkenntnisse aus den verschiedenen Validierungsberichten zusammenfasst.

Im Dossier wird beschrieben, dass zwischen Dezember 2020 und Januar 2021 PPQ-Chargen im kommerziellen Maßstab hergestellt werden, und der Antragsteller hat einen Prozessvalidierungsplan vorgelegt. Um die Konsistenz des Herstellungsprozesses des Endprodukts zu bestätigen, sollte der Antragsteller bis März 2021 zusätzliche Validierungsdaten bereitstellen.**SO3**)

Filtervalidierung

Während des Verfahrens zur Filtervalidierung wurden akzeptable Informationen zu den für die Sterilfiltration verwendeten Filtern bereitgestellt, die das Material, die Porengröße und die Oberfläche beschreiben. Alle Studienergebnisse erfüllten die vorgegebenen Akzeptanzkriterien und die Studien zur mikrobiellen Retention, Membrankompatibilität, extrahierbaren Substanzen und zur Bestimmung der Integritätstests haben gezeigt, dass die Filter für die Sterilfiltration des Endprodukts geeignet sind. Darüber hinaus hat der Antragsteller klargestellt, dass der zur Keimbelastungsreduzierung verwendete Filter mit den zur Sterilfiltration verwendeten Filtern identisch sei.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte die Ergebnisse der Filtervalidierung zur Bewertung bereitstellen, sobald sie verfügbar sind (**REC23**).

Kontrolle von Hilfsstoffen

ALC-0315 und ALC-0159 sind neuartige Hilfsstoffe, die bisher nicht in einem zugelassenen Endprodukt in der EU verwendet wurden. Weitere Informationen finden Sie gesondert im Abschnitt A.3 des Dossiers.

DSPC ist ein nichtkompendieller Hilfsstoff, der durch eine interne Spezifikation ausreichend kontrolliert wird.

Cholesterin wird gemäß Ph. Eur. ausreichend kontrolliert. Monographie mit zusätzlichen Tests auf Restlösungsmittel und mikrobielle Kontamination.

Die anderen Hilfsstoffe (Saccharose, Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Dinatriumphosphat-Dihydrat, Kaliumdihydrogenphosphat und Wasser für Injektionszwecke) werden gemäß den jeweiligen Ph. Eur. kontrolliert. Monographie.

Die Verarbeitungshilfsmittel Ethanol und Citratpuffer werden nach Ph. Eur. kontrolliert. Standards und für HEPES und EDTA wird auf den Wirkstoff verwiesen.

Produktspezifikation

Die Freisetzungs- und Stabilitätstestspezifikationen für das BNT162b2-Endprodukt umfassen Tests auf Aussehen (visuell), Aussehen (sichtbare Partikel), unsichtbare Partikel (Ph. Eur.), pH (Ph. Eur.), Osmolalität (Osmometrie) und LNP-Größe (dynamisch). Lichtstreuung), LNP-Polydispersität (Dynamische Lichtstreuung), RNA-Einkapselung (Fluoreszenzassay), RNA-Gehalt (Fluoreszenzassay), ALC-0315-Gehalt (HPLC-CAD), ALC-0159-Gehalt (HPLC-CAD), DSPC-Gehalt (HPLC). -CAD), Cholesteringehalt (HPLC-CAD), extrahierbares Volumen (Ph. Eur.), Lipididentitäten (HPLC-CAD), Identität der kodierten RNA-Sequenz (RT-PCR), Wirksamkeit / in-vitro-Expression (zellbasierter Fluss). Zytometrie), RNA-Integrität (Kapillargelelektrophorese), bakterielles Endotoxin (Ph. Eur.), Sterilität (Ph. Eur.) und Behälterverschlussintegrität (Farbstoffeinbruch). Für alle auf Stabilität getesteten Qualitätsmerkmale mit Ausnahme der RNA-Integrität gelten die gleichen Akzeptanzkriterien für die Freigabe und die Stabilitätsprüfung während der gesamten Haltbarkeitsdauer.

Das Spezifikationsdokument für das Endprodukt in Abschnitt 3.2.P.5.1 des Dossiers enthält eine umfassende Reihe relevanter Tests sowie entsprechende Akzeptanzkriterien.

Mit Ausnahme von Osmolalität, Injektionsvolumen in Behältern, HPLC-CAD (Lipididentitäten) und RT-PCR (Identität der kodierten RNA-Sequenz), die nur bei FP-Freisetzung durchgeführt werden, werden alle anderen Analyseverfahren bei Freisetzungs- und Stabilitätsstudien durchgeführt für fertiges Produkt. Der Antragsteller gibt an, dass die Akzeptanzkriterien für die Stabilität während der Haltbarkeitsdauer dieselben sein werden wie die Akzeptanzkriterien für die Chargenfreigabe.

Während des Verfahrens wurden mehrere Fragen in Bezug auf die Akzeptanzkriterien in den FP-Spezifikationen aufgeworfen (z. B. LNP-Größe, Polydispersität, RNA-Einkapselung, In-vitro-Expression und RNA-Integrität). Die Aufnahmekriterien wurden verschärft.

Für Wirksamkeit, RNA-Integrität, RNA-Verkapselung, Lipidgehalt und Polydispersitätsindex werden die Akzeptanzkriterien im zweiten Quartal 2021 neu bewertet, um durch die Bereitstellung zusätzlicher Informationen zur Verbesserung der Kontrollstrategie eine gleichbleibende Produktqualität sicherzustellen. Dies gilt vorbehaltlich einer bestimmten Verpflichtung als akzeptabel. (**SO2**)

Die Durchstechflasche enthält eine Überfüllung, um sicherzustellen, dass nach der Verdünnung und Verabreichung gemäß der Produktinformation das gesamte erforderliche Volumen (5 Dosen) abgegeben werden kann. Die Spezifikation des fertigen Produkts umfasst einen Test, um zu bestätigen, dass das extrahierbare Volumen aus der Durchstechflasche 5 Dosen liefert. Während des Verfahrens schlug der Antragsteller vor, die Produktinformationen und Gebrauchsanweisungen zu aktualisieren, um darauf hinzuweisen, dass bis zu 6 Dosen aus der Durchstechflasche abgegeben werden können. Diese vorgeschlagene Änderung der Produktinformationen wurde als nicht akzeptabel angesehen, da keine unterstützenden Daten vorgelegt wurden, die belegen würden, dass 6 Dosen konsistent extrahiert werden können. Um eine solche Änderung der Produktinformationen zu unterstützen, sollte eine Änderung eingereicht werden, um die Spezifikationsgrenzen für das extrahierbare Volumen zu aktualisieren, unterstützt durch geeignete pharmazeutische Entwicklungsdaten, um die Angabe von 6 Dosen zu untermauern (**REC21**).

Es wurde eine Risikobewertung hinsichtlich des Risikos von N-Nitrosamin-Verunreinigungen vorgelegt, die zu dem Schluss kam, dass unter Berücksichtigung des Wirkstoffs kein Risiko des Vorhandenseins von Nitrosaminen im Endprodukt besteht

Substanz, die fertige Produktformulierung und die Primärverpackung. Die Risikobewertung wird als akzeptabel angesehen.

Es wird empfohlen, eine Risikobewertung im Hinblick auf das mögliche Vorhandensein elementarer Verunreinigungen im Wirkstoff auf der Grundlage der in Abschnitt 5.1 von ICH Q3D dargelegten allgemeinen Grundsätze durchzuführen**(REC17)**.

Während des Verfahrens wurde eine Frage aufgeworfen, da das Dossier keine Informationen und Diskussionen zu lipidbedingten Verunreinigungen enthielt, die aus dem Abbau des LNP resultieren. Der Antragsteller argumentiert, dass im Hinblick auf potenzielle lipidbedingte Verunreinigungen, die aus dem Abbau von LNPs stammen, in den Stabilitätsstudien bei der empfohlenen Lagertemperatur (-70 bis -90 °C) kein Abbau des LNP-FP beobachtet wurde das LNP, wie durch Spezifikationen für Größe und Polydispersität, RNA-Verkapselung, RNA- und Lipidgehalt und Qualitätsattribute der RNA-Integrität dargestellt. Dies wird anerkannt. Darüber hinaus sollte eine weitere Bewertung lipidbedingter Verunreinigungen im Endprodukt durchgeführt und die Ergebnisse im Rahmen einer konkreten Verpflichtung vorgelegt und besprochen werden (**SO2**).

analytische Methoden

Die verwendeten Analysemethoden wurden ausreichend beschrieben und (nicht kompendiale Methoden) entsprechend den ICH-Richtlinien validiert.

Chargenanalyse

Das Dossier umfasst Freigabetestergebnisse von vier kürzlich hergestellten GMP-Chargen. Diese fertigen GMP-Produktchargen wurden am kommerziellen FP-Produktionsstandort hergestellt. Die Freigabedaten für diese GMP-Chargen werden mit den Min-Max-Bereichen der kleinen klinischen Chargen sowie mit den Ergebnissen der Notversorgungschargen verglichen. Es besteht Einigkeit darüber, dass die festgestellten Unterschiede bei allen in der FP-Spezifikation enthaltenen Tests gering und geringfügig sind. Daher lässt sich der Schluss ziehen, dass die Vergleichbarkeit der getesteten Merkmale angesichts der Pandemiesituation und unter Berücksichtigung der Tatsache, dass im Rahmen einer konkreten Verpflichtung weitere Daten bereitzustellen sind, hinreichend nachgewiesen ist. Darüber hinaus wird der Vergleich durch zusätzliche Charakterisierungstests an zukünftigen PPQ-Chargen des Fertigprodukts weiter ausgebaut. Der Antragsteller hat bestätigt, dass die Tests gemäß dem Protokoll zur Vergleichbarkeitsprüfung des fertigen Produkts durchgeführt werden. und die Ergebnisse werden im Rahmen einer besonderen Verpflichtung zur Verfügung gestellt **(SO3)**.

Referenzmaterialien

Die Referenzmaterialien für das fertige Produkt sind die gleichen wie für den Wirkstoff.

Stabilität des Produkts

Für das fertige Produkt wird eine Haltbarkeit von 6 Monaten empfohlen, wenn es unter den empfohlenen Lagerbedingungen von -90 °C bis -60 °C gelagert wird.

Der Antragsteller hat Stabilitätsergebnisse für eine klinische Charge von bis zu 6 Monaten bei -80 bis -60 °C und für eine nichtklinische Charge des Fertigprodukts von bis zu 6 Monaten vorgelegt. Es werden auch Zwei-Wochen-Daten für die Zwei-Wochen-Notversorgung unter empfohlenen Lagerbedingungen bereitgestellt. Darüber hinaus gibt es neu begonnene Stabilitätsstudien zu den kürzlich hergestellten GMP-Chargen sowie Pläne zur Initiierung von Stabilitätsstudien zu den zukünftigen PPQ-Chargen.

Stabilitätsdaten wurden auch bei beschleunigter (-40 °C bis +5 °C) und belasteter Lagerung (+25 °C bis +30 °C) bereitgestellt.

Die Stabilitätsstudien werden gemäß ICH Q5C (Qualität biotechnologischer Produkte: Stabilitätsprüfung biotechnologischer/biologischer Produkte) und derselben oder repräsentativer Behälter durchgeführt.

In diesen Stabilitätsstudien werden Verschlusssysteme verwendet, die auch für kommerzielle Chargen verwendet werden. Die verwendeten Testmethoden sind stabilitätsanzeigend.

Insgesamt weisen die vorgelegten Stabilitätsdaten bei den empfohlenen Lagerbedingungen (-90 bis -60 °C) auf keine Anzeichen einer Verschlechterung, signifikante Trends oder Qualitätsänderungen hin.

Der Antragsteller hat aktualisierte Berichte aus den laufenden Stabilitätsstudien vorgelegt und die vorgelegten Daten werden als ausreichend und zur Stützung der Haltbarkeitsaussage angesehen, da die Vergleichbarkeit zwischen GMP-Chargen im kommerziellen Maßstab und den klinischen Chargen im kleinen Maßstab ausreichend nachgewiesen wurde.

Darüber hinaus beträgt die anfängliche Verwendungsdauer der aufgetauten, unverdünnten Durchstechflasche 5 Tage bei 2–8 °C, gefolgt von einer Lagerung bei bis zu 30 °C für nicht mehr als 2 Stunden. Dies wird als akzeptabel befunden.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Substanz wurde auch für 6 Stunden bei 2 °C bis 30 °C nach Verdünnung in 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung zur Injektion nachgewiesen.

Es wird beschrieben, dass die zukünftigen PPQ-Chargen in das Stabilitätsprogramm aufgenommen werden und das Stabilitätsprotokoll im Dossier definiert wurde. Das ist akzeptabel; Der Antragsteller sollte sich jedoch verpflichten, die 6-Monats-Stabilitätsdaten für die PPQ-Chargen zur Bewertung bereitzustellen, sobald sie verfügbar sind. (**REC20**). Ungeachtet der Bitte um weitere Stabilitätsaktualisierungen sollte gemäß den GMP-Richtlinien der EU jedes bestätigte Ergebnis außerhalb der Spezifikation oder ein signifikanter negativer Trend dem Berichterstatter und der EMA gemeldet werden.

Der Antragsteller hat klargestellt, dass Ergebnisse von Studien zur Photostabilitätsprüfung zur Bewertung vorgelegt werden (**REC19**).

Es wird empfohlen, dass der Antragsteller die Möglichkeiten einer erhöhten Temperatur bei Langzeitlagerungsbedingungen für das Endprodukt von -70 °C bis -20 °C untersucht. Darüber hinaus sollte der Antragsteller die Möglichkeit prüfen, die Lagerzeit im Gebrauch (vor der Verdünnung) von 5 Tagen bei 2–8 °C zu verlängern, sowie die Möglichkeiten zur Erweiterung der Angaben für Transportbedingungen bei 2–8 °C**(REC22)**.

Eine Haltbarkeitsdauer des fertigen Produkts von 6 Monaten bei -90 bis -60 °C wird akzeptiert.

Zufällige Agenten

Für die AS-Produktionsstandorte und für den Endprodukt-Produktionsstandort wurde eine Sicherheitsbewertung der Zusatzstoffe bereitgestellt.

Reagenzien, die bei der Herstellung von Wirkstoffen und bei der Einrichtung von MCB und WCB verwendet werden, sind die einzigen Materialien tierischen Ursprungs, die bei der Herstellung von BNT162b2 verwendet werden. Der Antragsteller hat die Kontamination des Produkts durch Erreger der transmissiblen spongiformen Enzephalopathie (TSE) als das größte theoretische Risiko im Zusammenhang mit diesen Inhaltsstoffen identifiziert und wird als minimales Risiko eingestuft.

Für eine Reihe anderer Materialien wurden zusätzliche Klarstellungen angefordert und bereitgestellt.

Es wurden ausreichend Details zur aseptischen Validierungsabfüllung und den Medienabfüllungen bereitgestellt. Darüber hinaus werden in verschiedenen Phasen des Herstellungsprozesses angemessene Tests auf Keimbelastung und Endotoxin durchgeführt. Daher werden keine weiteren Bedenken geäußert.

2.2.4. Diskussion über chemische, pharmazeutische und biologische Aspekte

Während des Verfahrens wurden eine Reihe von Problemen hervorgehoben, die den GMP-Status der Herstellung des Wirkstoffs und der Teststandorte des Endprodukts zum Zweck der Chargenfreigabe, die Vergleichbarkeit zwischen klinischem und kommerziellem Material und das Fehlen einer Validierung betrafen Daten zum fertigen Produkt, das am kommerziellen Standort hergestellt wurde. Diese Probleme wurden als Major Objections (MOs) klassifiziert.

Nachdem weitere Informationen von den Standorten und Inspektoren eingeholt wurden, wurden Fragen zur Herstellung beantwortet und es liegen Herstellungsgenehmigungen und GMP-Zertifikate für alle Produktions- und Teststandorte für Wirkstoffe und Fertigprodukte vor.

Einige der vorgeschlagenen Standorte für Chargenkontrolltests befinden sich derzeit in den USA. Als Bedingung für die MA wurde folgende zeitlich begrenzte Ausnahmeregelung eingeführt:

'*Angesichts des erklärten Gesundheitsnotstands von internationaler Bedeutung und um eine frühzeitige Lieferung sicherzustellen, unterliegt dieses Arzneimittel einer zeitlich begrenzten Ausnahmeregelung, die es erlaubt, sich auf Chargenkontrolltests zu verlassen, die an den registrierten Standorten in einem Drittland durchgeführt werden . Diese Ausnahme erlischt am 31. August 2021. Die Umsetzung der EU-basierten Chargenkontrollregelungen, einschließlich der notwendigen Änderungen der Bedingungen der Marktzulassung, muss gemäß dem vereinbarten Plan bis spätestens 31. August 2021 abgeschlossen sein für diese Testübertragung. Fortschrittsberichte müssen bis zum 31. März 2021 eingereicht und dem jährlichen Verlängerungsantrag beigefügt werden.*

Als Antwort auf die anderen MOs und andere aufgeworfene Fragen wurden vom Antragsteller im Laufe des Verfahrens zusätzliche Daten übermittelt.

Nach Prüfung der Notfallsituation und der bereitgestellten Qualitätsdokumentation erlegte der CHMP einige spezifische Verpflichtungen (SOs) mit klar definierten Fälligkeitsterminen auf (Einzelheiten siehe Schlussfolgerungen). Darüber hinaus hat der CHMP einige Empfehlungen (RECs) angenommen, die vom Antragsteller berücksichtigt werden müssen.

Darüber hinaus ist sicherzustellen, dass der Wirkstoff und das Fertigprodukt gemäß Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG und Artikel 16 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 hergestellt und durch Prozesse und Methoden kontrolliert werden unter Beachtung des neuesten Standes von Wissenschaft und Technik. Infolgedessen müssen die Herstellungsprozesse und -kontrollen (einschließlich der Spezifikationen) so gestaltet sein, dass die Produktkonsistenz und eine Produktqualität gewährleistet sind, die sich in klinischen Studien mindestens als sicher und wirksam erwiesen hat, und alle späteren Änderungen an ihren Herstellungsprozessen und -kontrollen müssen vorgenommen werden erforderlich.

Aktive Substanz

Insgesamt sind die bereitgestellten Informationen zufriedenstellend. Allerdings stehen bestimmte Informationen aufgrund des sehr kurzen Zeitrahmens der Produktentwicklung noch aus und werden entweder in Kürze im Dossier aktualisiert oder in spezifischen Verpflichtungen und anderen Maßnahmen nach der Zulassung weiter behandelt.

Informationen zum Herstellungsprozess und zur Prozesskontrolle für die Produktionsstandorte Andover und BNT Mainz & Rentschler wurden bereitgestellt und gelten als zufriedenstellend.

Bei der Entwicklung kamen zwei Wirkstoffverfahren zum Einsatz; Prozess 1 und 2. Die wichtigsten Änderungen zwischen AS-Prozess 1 und 2 sind: vergrößerter Prozessumfang, Änderung der DNA-Vorlage von einer PCR-Vorlage auf linearisierte Plasmid-DNA, Ersetzung der magnetischen Bead-Reinigung durch Proteinase-K-Verdauung und UFDF-Schritte. Basierend auf den beobachteten Unterschieden zwischen Chargen, die nach Wirkstoffprozess 1 und 2 hergestellt wurden, hinsichtlich der CQA-mRNA-Integrität und dem Fehlen von Charakterisierungsdaten, wurde eine MO hinsichtlich der Vergleichbarkeit, Charakterisierung und klinischen Qualifikation des einen vorgeschlagenen Akzeptanzkriteriums erhoben. Die biologische Charakterisierung des Wirkstoffs war begrenzt und es wurden zusätzliche Daten und Diskussionen zur Frage der Funktionalität angefordert. Es müssen zusätzliche Charakterisierungsdaten für den Wirkstoff bereitgestellt werden, um die Identität der beobachteten Western Blot (WB)-Banden zu bestätigen*in vitro*Expressionsassay**(SO1).**

Verkürzte RNA-Spezies gelten als produktbedingte Verunreinigungen und sind aufgrund des Prinzips der In-vitro-Transkriptionsreaktion (dh gerichtete Polymeraseaktivität) und der (theoretischen) Hydrolyse während der Herstellung zu erwarten. Die Analyse der mit RNase behandelten Proben zeigte, dass alle Arten nachgewiesen wurden

durch die Kapillargelelektrophorese (CGE)-basierte Methode bestehen aus RNA. Die Herstellungskonsistenz in Bezug auf fragmentierte Arten wurde ausreichend nachgewiesen.

Es gab einige Unterschiede im Grad der verkürzten RNA-Arten, weitere Analysen ergaben jedoch ein vergleichbares Gesamtfragmentierungsprofil zwischen den Wirkstoffchargen von Prozess 1 und Prozess 2. Darüber hinaus zeigten die Oligonukleotid-Kartierungsdaten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Wirkstoffchargen von Prozess 1 und Prozess 2.

Das Unternehmen geht nicht davon aus, dass verkürzte Transkripte, die im Endprodukt formuliert sind, ein Sicherheits- oder Wirksamkeitsrisiko darstellen, da ihrer Ansicht nach keine Proteinexpression von verkürzten Transkripten zu erwarten ist. Darüber hinaus haben klinische Studien mit Prozess-1-Material bisher keine größeren Sicherheitsbedenken ergeben. Man geht davon aus, dass verkürzte BNT162b2-RNA-Spezies, denen entweder die 5'-Kappe oder der Poly(A)-Schwanz fehlt, im Zytoplasma schnell abgebaut werden oder eine Abnahme oder einen Verlust der Translationseffizienz zeigen würden. Vorläufige Charakterisierungsdaten isolierter Fragmentspezies legen nahe, dass Fragmentspezies überwiegend die 5'-Kappe umfassen, aber keinen Poly(A)-Schwanz haben, was die Hypothese stützt, dass die meisten Fragmente durch vorzeitigen Abbruch in der IVT-Reaktion entstehen würden.

Da die Gesamtcharakterisierung der verkürzten Spezies jedoch immer noch begrenzt ist, sollten zusätzliche Analysen der verkürzten Spezies, zusätzliche Charakterisierungen translatierter Proteine, zusätzliche Charakterisierungen von lipidbezogenen Verunreinigungen und potenziellen Lipid-RNA-Spezies bereitgestellt werden, um zu belegen, dass sie sich nicht auf die klinische Leistung auswirken der Sicherheit und/oder Wirksamkeit. Die aktuelle Spezifikation lässt zu, dass ein bestimmter Anteil verkürzter mRNA-Spezies vorhanden ist. Daten aus neueren Chargen haben jedoch gezeigt, dass der Anteil verkürzter Spezies unter diesem Wert liegt. Bisher wurden in den klinischen Studien bei Probanden, die einen Impfstoff erhielten, der bis zu einem bestimmten Grad an verkürzten Arten enthielt, keine diesbezüglichen Sicherheitsprobleme festgestellt. Daher gilt die aktuelle Spezifikation als akzeptabel, vorbehaltlich der Übermittlung zusätzlicher Daten im Rahmen einer spezifischen Verpflichtung (**SO1**).

Basierend auf den verfügbaren Daten ist die vorgeschlagene Spezifikation für den Wirkstoff im Hinblick auf die für routinemäßige Freisetzungstests ausgewählten Attribute akzeptabel. Die Länge der Poly(A)-Schwänze im BNT162b2-Wirkstoff ist jedoch entscheidend für die RNA-Stabilität und die Translationseffizienz und sollte daher im Rahmen einer spezifischen Verpflichtung in die Wirkstofffreisetzungsprüfung einbezogen werden (**SO2**). Darüber hinaus sollten die Akzeptanzgrenzen der Wirkstoffspezifikationen neu bewertet und gegebenenfalls überarbeitet werden, sobald weitere Daten aus laufenden klinischen Studien verfügbar werden und im Einklang mit der Fähigkeit des Herstellungsprozesses stehen (**SO2**).

Es wird darauf hingewiesen, dass der Antragsteller angibt, dass derzeit Tests an den klinischen Chargen durchgeführt werden und dass Daten für diese Chargen sowie alle neuen Daten, die für die primären Prozessvalidierungschargen verfügbar sind, bereitgestellt werden. Aufgrund der vorgelegten begrenzten Stabilitätsdaten wird eine Haltbarkeitsdauer für den Wirkstoff genehmigt.

Fertiges Produkt

Das fertige Produkt ist ein konservierungsmittelfreies Mehrfachdosis-Konzentrat zur Verdünnung zur intramuskulären Injektion, vorgesehen für 5 Dosen. Das Endprodukt ist eine sterile Dispersion RNA-haltiger Lipid-Nanopartikel (LNPs) in wässrigem Kryoschutzpuffer.

Die Studien zur Formulierungsentwicklung der RNA-haltigen Lipid-Nanopartikel wurden ausführlich beschrieben, einschließlich Studien, die mit verfügbaren Wirkstoffen durchgeführt wurden, die für die mRNA-Plattform repräsentativ sind und im fertigen Produkt enthalten sind.

Die Entwicklung des Herstellungsprozesses wird ausführlich beschrieben und kritische Prozessparameter definiert.

Der Herstellungsprozess umfasst die Herstellung von Lipid-Nanopartikeln und die Massenformulierung des fertigen Produkts, gefolgt von der Befüllung und Endbearbeitung, und der Prozess wurde akzeptabel beschrieben.

Die Vergleichbarkeit zwischen dem kommerziellen Fertigprodukt und dem klinischen Fertigprodukt ist für die geprüften Eigenschaften ausreichend nachgewiesen und unterliegt einer besonderen Verpflichtung.

Es wurden begrenzte Daten zu den in der kommerziellen Anlage hergestellten Fertigproduktchargen vorgelegt (gesamter Herstellungsprozess am kommerziellen Standort Pfizer, Puurs, im kommerziellen Maßstab, Wirkstoff aus Prozess 2). Es wurde ein Prozessvalidierungsplan für PPQ-Chargen bereitgestellt.

Aufgrund des dringenden Bedarfs an diesem Produkt und der Pandemiesituation wird ein gleichzeitiger Validierungsansatz verwendet. Die Gründe für diesen Ansatz wurden dokumentiert. Dieser gleichzeitige Ansatz erfordert die Dokumentation von Zwischenberichten für jeden einzelnen Validierungslauf. Pro Standort wird ein Gesamtbericht erstellt, der alle Bewertungen zusammenfasst und eine Vergleichbarkeitsbeurteilung der Daten aller hergestellten Chargen enthält. Abschließend wird ein mit diesem Plan verknüpfter Abschlussbericht verfasst, der alle Erkenntnisse aus den verschiedenen Validierungsberichten zusammenfasst.

Weitere Daten wurden angefordert, um Rückschlüsse auf die Konsistenz der Herstellung des Endprodukts zu ziehen, die Vergleichbarkeit zwischen dem kommerziellen Produkt und dem in klinischen Studien verwendeten Produkt sicherzustellen und die angegebene Haltbarkeitsdauer und Lagerbedingungen des Endprodukts zu untermauern. Es wurde ein Prozessvalidierungsplan für PPQ-Chargen bereitgestellt. Die Prozessvalidierung (PPQ) für Chargen im kommerziellen Maßstab wurde eingeleitet und ein zusammenfassender Bericht einer PPQ-Validierungscharge wurde bereitgestellt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Informationen zur Prozessvalidierung vorbehaltlich der vereinbarten spezifischen Verpflichtung als akzeptabel angesehen werden, da ein akzeptables Validierungsprogramm erstellt wurde, das auch die kommerzielle Anlage in Puurs, Belgien, umfasst, und ein zusammenfassender Bericht einer PPQ-Validierungscharge vorgelegt wurde dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zusätzliche Validierungsdaten bereitstellen sollte**(SO3).**

Die Spezifikationen für das fertige Produkt umfassen eine umfassende Reihe relevanter Tests sowie entsprechende Abnahmekriterien. Es wurden mehrere Probleme im Zusammenhang mit den Akzeptanzkriterien in den Endproduktspezifikationen angesprochen, z. B. LNP-Größe, Polydispersität, RNA-Einkapselung, In-vitro-Expression und RNA-Integrität. Während die FP-Spezifikationen anschließend geändert und insgesamt als akzeptabel befunden wurden, sollten die Akzeptanzgrenzen neu bewertet und gegebenenfalls überarbeitet werden, sobald weitere Daten aus laufenden klinischen Studien verfügbar werden und im Einklang mit der Fähigkeit des Herstellungsprozesses stehen (**SO2**).

Im LNP sind zwei neuartige Hilfsstoffe enthalten. Für das kationische Lipid ALC-0315 und das PEGylierte Lipid ALC-0159 liegen keine vollständigen Informationen vor. Um eine umfassende Kontrolle über den gesamten Lebenszyklus des Endprodukts zu gewährleisten und die Konsistenz von Charge zu Charge sicherzustellen, müssen im Einklang mit spezifischen Verpflichtungen weitere Informationen zum Syntheseprozess und zur Kontrollstrategie übermittelt werden**(SO4, SO5).**

In einigen kürzlich hergestellten Fertigproduktchargen wurden lipidbedingte Verunreinigungen beobachtet. Für die Chargen mit lipidbedingten Verunreinigungen bleiben die bestehenden Qualitätskontrollparameter einschließlich der RNA-Integrität unverändert.

In Anbetracht des oben Gesagten und der Notsituation wird die Charakterisierung des Wirkstoffs und des Endprodukts als akzeptabel angesehen und die vorgeschlagenen Spezifikationen für RNA-Integrität und 5'-Cap gelten als wissenschaftlich begründet und akzeptabel. Dennoch werden zusätzliche Daten zur Vervollständigung der Charakterisierung des Wirkstoffs und des Endprodukts sowie zusätzliche klinische Daten von Chargen, die derzeit in laufenden klinischen Studien verwendet werden, als wichtig erachtet, um die klinische Eignung dieser Spezifikationen zu bestätigen. Diese Daten müssen im Rahmen der beantragten bedingten Marktzulassung als spezifische Pflicht bereitgestellt werden**(SO1, SO2)**.

Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität wurden anhand klinischer Impfstoffchargen aus Verfahren 1 nachgewiesen. Die kommerziellen Chargen werden mit einem anderen Verfahren hergestellt (Verfahren 2), und die Vergleichbarkeit dieser Verfahren beruht auf dem Nachweis vergleichbarer biologischer, chemischer und physikalischer Eigenschaften des Wirkstoffs Substanz und fertiges Produkt.

Die Charakterisierung und Kontrolle von Wirkstoff und Fertigprodukt sind in Bezug auf kritische Qualitätsmerkmale und Verunreinigungen begrenzt. Die Eignung der zur Kontrolle der Wirksamkeit und des Poly(A)-Schwanzes verwendeten Analysemethoden wurde nicht vollständig nachgewiesen.

Die Daten zeigen, dass in den Chargen, die mit dem kommerziellen Verfahren hergestellt wurden, im Vergleich zu Material, das in klinischen Studien verwendet wurde, erhebliche Mengen verkürzter/modifizierter mRNA-Formen in etwas höheren Konzentrationen vorhanden waren. Diese Formen sind schlecht charakterisiert und die begrenzten Daten zur Proteinexpression berücksichtigen nicht vollständig die Unsicherheiten im Zusammenhang mit dem Risiko der Translation anderer Proteine/Peptide als des beabsichtigten Spike-Proteins.

Die Kontrollstrategie für den Wirkstoff und das Endprodukt ist wichtig, um eine akzeptable Qualität zu gewährleisten und die Konsistenz des Endprodukts von Charge zu Charge sicherzustellen. Bezüglich der vorgeschlagenen Kontrollstrategie wurden Fragen sowohl hinsichtlich der Eignung der verwendeten Testmethoden als auch der Akzeptanzkriterien für einige Tests aufgeworfen.

Auf dieser Grundlage werden folgende Unsicherheiten für die Nutzen-Risiko-Bewertung als bedeutsam erachtet:

- Als Verunreinigungen liegen verkürzte und modifizierte RNA vor. Angesichts der geringen mRNA-Dosis (30 µg) werden die Verunreinigungen nach allgemeinen toxikologischen Grundsätzen nicht als Sicherheitsproblem angesehen. Wenn sie jedoch in der Zelle vorhanden sind, besteht die Möglichkeit, dass abweichende Proteine exprimiert werden, was zu unerwünschten immunologischen Ereignissen führen kann. Das Risiko dafür wird aufgrund der folgenden Beobachtungen und Überlegungen als gering eingeschätzt:
  - Ö Solche Verunreinigungen waren im Impfstoff vorhanden, der in den klinischen Phase-3-Studien mit einem akzeptablen Sicherheitsprofil verwendet wurde. Obwohl die fehlende Charakterisierung eine vollständige Vergleichbarkeitsbewertung verhindert, gibt es keinen Hinweis darauf, dass es bedeutende qualitative Unterschiede in der Art dieser Verunreinigungen geben würde.
  - Ö Die hohen Konzentrationen dieser Verunreinigungen spiegeln die Instabilität der RNA wider, die zur Bildung von RNA-Fragmenten sowohl im Transkriptionsschritt als auch danach führt. Basierend auf elektrophoretischen Daten scheint es, dass es einen vielfältigen Satz von Fragmenten gibt. Obwohl nicht bestätigt, ist es unwahrscheinlich, dass es sich bei diesen RNA-Molekülen zu einem großen Teil um mRNA-Moleküle mit intaktem 5'-Cap und 3'-PolyA handelt.
  - Ö Das Niveau jeder einzelnen aberranten mRNA-Spezies wäre in jedem Fall um Größenordnungen niedriger als das Niveau der intakten mRNA, und dies würde sich im Ausmaß der Proteinexpression widerspiegeln. Es ist zu erwarten, dass die Menge des Proteins zu gering ist, um eine Immunantwort auszulösen. Das Spike-Protein ist ein hochimmunogenes Protein und die Immundominanz würde auch sicherstellen, dass die Immunantwort auf das aberrante Protein nicht signifikant wäre.
- In kürzlich hergestellten Fertigproduktchargen wurden lipidbedingte Verunreinigungen beobachtet. Aufgrund der geringen Dosis (30 µg mRNA) wird davon ausgegangen, dass die Mengen dieser Verunreinigungen zu gering sind, um toxikologische Bedeutung zu haben.

2.2.5. Schlussfolgerungen zu den chemischen, pharmazeutischen und biologischen Aspekten

Die Qualität dieses Arzneimittels, das im Notfallkontext der aktuellen (COVID-19)-Pandemie eingereicht wurde, gilt vorbehaltlich der oben genannten spezifischen Verpflichtungen als ausreichend konsistent und akzeptabel.

Im Allgemeinen wurden physikalisch-chemische und biologische Aspekte, die für die klinische Leistung des Produkts relevant sind, untersucht und werden auf akzeptable Weise kontrolliert. Während die Charakterisierungsdaten noch vorhanden sind

Die Ergebnisse der durchgeführten Tests weisen auf die Konsistenz der Produktqualitätsmerkmale hin und lassen daraus schließen, dass das Produkt aus qualitativer Sicht voraussichtlich eine zufriedenstellende klinische Leistung aufweisen wird.

Die übermittelten Informationen deuten darauf hin, dass die Qualität der derzeit hergestellten Produktchargen angemessen und hinreichend vergleichbar mit der Qualität der klinischen Entwicklungschargen ist. Um jedoch sicherzustellen, dass die Qualität künftiger Chargen auch über den gesamten Lebenszyklus des Arzneimittels angemessen und mit der Qualität klinischer Entwicklungschargen vergleichbar bleibt, wird erwartet, dass eine Reihe von Problemen durch die Erfüllung spezifischer Verpflichtungen innerhalb festgelegter Zeitrahmen gelöst werden.

Der CHMP hat die folgenden spezifischen Verpflichtungen identifiziert, um die identifizierten Qualitätsentwicklungsprobleme anzugehen, die potenzielle Auswirkungen auf die sichere und wirksame Verwendung des Arzneimittels haben können und daher erforderlich sind, um umfassende pharmazeutische (Qualitäts-)Daten und Kontrollen für das Produkt zu erhalten . Im Folgenden werden die spezifischen Punkte aufgeführt, die zur Erfüllung der auferlegten spezifischen Verpflichtungen angegangen werden müssen.

Darüber hinaus muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen der Agentur gemäß Artikel 16 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 alle Informationen mitteilen, die sich auf die Qualität des betreffenden Arzneimittels auswirken könnten, wie beispielsweise eine notwendige Verschärfung der Endproduktspezifikationen früher als Juli 2021. Damit verbunden ist auch die generelle Verpflichtung, die Zulassungsbedingungen so anzupassen, dass sie dem technischen und wissenschaftlichen Fortschritt Rechnung tragen und eine Herstellung und Prüfung des Arzneimittels nach allgemein anerkannten wissenschaftlichen Methoden ermöglichen.

Im Rahmen der bedingten Marktzulassung sollte der Antragsteller die folgenden spezifischen Verpflichtungen (SOs) erfüllen:

- SO1: Um die Charakterisierung des Wirkstoffs und des Endprodukts abzuschließen, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zusätzliche Daten bereitstellen.**Abgabetermin: Juli 2021. Zwischenberichte: März 2021.**
- SO2: Um eine gleichbleibende Produktqualität sicherzustellen, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zusätzliche Informationen bereitstellen, um die Kontrollstrategie zu verbessern, einschließlich der Spezifikationen für den Wirkstoff und das Endprodukt.**Abgabetermin: Juli 2021. Zwischenberichte: März 2021.**
- SO3: Um die Konsistenz des Herstellungsprozesses des Endprodukts zu bestätigen, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zusätzliche Validierungsdaten bereitstellen.**Fälligkeitsdatum: März 2021.**
- SO4: Um das Reinheitsprofil zu bestätigen und eine umfassende Qualitätskontrolle und Chargenkonsistenz über den gesamten Lebenszyklus des Endprodukts sicherzustellen, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zusätzliche Informationen über den Syntheseprozess und die Kontrollstrategie für den Hilfsstoff ALC-0315 bereitstellen.**Abgabetermin: Juli 2021, Zwischenberichte: Januar 2021, April 2021.**
- SO5: Um das Reinheitsprofil zu bestätigen und eine umfassende Qualitätskontrolle und Chargenkonsistenz über den gesamten Lebenszyklus des Endprodukts sicherzustellen, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zusätzliche Informationen über den Syntheseprozess und die Kontrollstrategie für den Hilfsstoff ALC-0159 bereitstellen.**Abgabetermin: Juli 2021, Zwischenberichte: Januar 2021, April 2021.**

In Bezug auf SO1 werden die folgenden Daten angefordert, um die Informationen zum Wirkstoff und zur Charakterisierung des Endprodukts zu vervollständigen.

a) Es müssen zusätzliche Daten bereitgestellt werden, um die im Endprodukt vorhandenen verkürzten und modifizierten mRNA-Spezies weiter zu charakterisieren. Es wird erwartet, dass die Daten Chargen abdecken, die in klinischen Studien verwendet werden (für die die Charakterisierungsdaten früher verfügbar sein könnten) und die PPQ-Chargen. Diese Daten sollten sich mit den Ergebnissen der Ionenpaar-RP-HPLC befassen und dabei die 5'-Cap-Werte und das Vorhandensein des Poly(A)-Schwanzes berücksichtigen. Diese Daten sollten das Potenzial für eine Übersetzung weiter untersuchen

verkürzte S1S2-Proteine/Peptide oder andere Proteine/Peptide. Für die vorherrschenden Arten sollten relevante Daten zur Protein-/Peptidcharakterisierung bereitgestellt werden. Jegliche Homologie zwischen translatierten Proteinen (außer dem beabsichtigten Spike-Protein) und menschlichen Proteinen, die aufgrund molekularer Mimikry möglicherweise einen Autoimmunprozess verursachen könnte, sollte bewertet werden. **Fälligkeitsdatum: Juli 2021. Zwischenberichte: März 2021 und monatlich.**

b) Die Analyse des Hauptpeaks des RNA-Integritätstests, der die RNA in voller Länge repräsentiert, sollte auch unter Berücksichtigung der 5'-Cap-Werte und des Vorhandenseins des Poly(A)-Schwanzes durchgeführt werden.**Abgabetermin: Juli 2021. Zwischenbericht: März 2021**

c) Zusätzliche Daten für den Wirkstoff sind bereitzustellen, um die Identität der beobachteten Western Blot (WB)-Banden zu bestätigen*in vitro*Expressionsassay. Es wird angenommen, dass die Proteinheterogenität, die zu breiten Banden auf dem WB und Unsicherheiten hinsichtlich des theoretischen intakten Molekulargewichts des Spike-Proteins führt, auf Glykosylierung zurückzuführen ist. Um die Proteinidentität weiter zu bestätigen, sollte daher eine enzymatische Deglykosylierung der exprimierten Proteine gefolgt von einer WB-Analyse durchgeführt werden. Es sollte eine Korrelation mit den berechneten Molekulargewichten des intakten S1S2-Proteins nachgewiesen werden. **Abgabetermin: Juli 2021. Zwischenbericht: März 2021**

In Bezug auf SO2 werden die folgenden Daten angefordert, um eine umfassende Kontrollstrategie einschließlich Wirkstoff- und Fertigproduktspezifikationen sicherzustellen:

a) Die Akzeptanzgrenzen für den Wirkstoff und die Endproduktspezifikationen sollten gegebenenfalls neu bewertet und überarbeitet werden, sobald weitere Daten aus laufenden klinischen Studien verfügbar werden und im Einklang mit der Fähigkeit des Herstellungsprozesses und den Stabilitätsdaten des Produkts stehen. Es sollten umfassende Daten bereitgestellt werden, die Chargenanalysen einer geeigneten Anzahl kommerzieller Chargen sowie Analysen von Chargen umfassen, die in den (laufenden) klinischen Studien verwendet wurden. **Fälligkeitsdatum: Juli 2021, Zwischenberichte März 2021 und monatlich.**

b) Die Länge des Poly(A)-Schwanzes gilt als kritisches Merkmal, das bei jeder Charge kontrolliert werden sollte, auch wenn bisher vergleichbare Ergebnisse erzielt wurden. Es sollte eine Wirkstoffspezifikation zur Kontrolle der Poly(A)-Länge eingeführt werden. Es sollte eine geeignete Methode entwickelt und entsprechende Akzeptanzkriterien festgelegt werden.**Abgabetermin: Juli 2021, Zwischenberichte: März 2021**

c) Der Prozentsatz des Poly(A)-Schwanzes gilt als kritisches Attribut, es bestehen jedoch weiterhin Unsicherheiten hinsichtlich der Eignung der Methode. Es sollten zusätzliche Daten bereitgestellt werden, um die Eignung der für den %Poly(A)-Schwanz verwendeten Methode zu belegen, oder es sollte ein alternativer geeigneter Assay entwickelt und eingeführt werden. Der %poly(A)-Schwanz sollte nach künftigen Änderungen des Wirkstoffprozesses charakterisiert werden.**Abgabetermin: Juli 2021, Zwischenberichte: März 2021**

d) Da mRNA-Integrität und -Polydispersität CQAs für die Wirksamkeit des Arzneimittels sind, sollten die Akzeptanzkriterien für das Endprodukt für diese Parameter überarbeitet werden, sobald weitere Daten aus laufenden klinischen Studien verfügbar werden und im Einklang mit der Fähigkeit des Herstellungsprozesses. **Abgabetermin: Juli 2021, Zwischenberichte: März 2021.**

e) Zusätzliche Daten sollten bereitgestellt werden, um die Eignung der zur Wirksamkeitsbestimmung verwendeten Methode zu belegen, oder es sollte ein alternativer geeigneter Test für diesen Zweck entwickelt und eingeführt werden. Dann sollten die Akzeptanzkriterien für die Wirksamkeit des Fertigprodukts entsprechend überarbeitet werden. **Abgabetermin: Juli 2021, Zwischenberichte: März 2021**

f) Lipidbedingte Verunreinigungen sollten weiter untersucht werden. Eine geeignete Kontrollstrategie sollte eingeführt, entsprechend begründet und im zweiten Quartal 2021 zur Bewertung bereitgestellt werden.**Fälligkeitsdatum: Juli**

2021, Zwischenberichte (LMS-Gehalt in kommerziellen FP-Chargen, Untersuchungsergebnisse): März 2021 und auf monatlicher Basis.

In Bezug auf SO3 werden die folgenden Daten angefordert, um die Konsistenz von Charge zu Charge sicherzustellen und die Informationen zur Prozessvalidierung des Herstellungsprozesses des Endprodukts zu vervollständigen.

a) Fertige PPQ-Chargen im kommerziellen Maßstab werden in der kommerziellen Anlage Pfizer Puurs, Belgien, hergestellt. Der Antragsteller sollte einen zusammenfassenden Bericht über die abgeschlossenen Prozessvalidierungsaktivitäten im kommerziellen Maßstab vorlegen.**Fälligkeitsdatum: März 2021.**

b) Der Antragsteller sollte Tests zukünftiger Prozessvalidierungschargen des Endprodukts gemäß dem erweiterten Vergleichbarkeitstestprotokoll durchführen und die Ergebnisse zur Bewertung bereitstellen. **Fälligkeitsdatum: März 2021.**

In Bezug auf SO4 werden Daten zum Syntheseprozess und zur Kontrollstrategie für den Hilfsstoff ALC-0315 angefordert, um die Strategie zur Verunreinigungskontrolle zu verbessern, eine umfassende Qualitätskontrolle und Chargenkonsistenz über den gesamten Lebenszyklus des Endprodukts sicherzustellen Produkt.

a) Eine detaillierte Beschreibung der chemischen Synthese von ALC-0315 (z. B. Informationen zu Reagenzien und Prozessbedingungen) sollte bereitgestellt werden.**Fälligkeitsdatum: Januar 2021**

b) Unterschiede im Herstellungsprozess zwischen zwei Lieferanten sollten beschrieben und mögliche Auswirkungen auf das Verunreinigungsprofil diskutiert werden**bis Juli 2021. Zwischenbericht: Januar 2021**

c) Informationen und Begründungen zur Qualitätskontrolle der Ausgangsmaterialien (z. B. allgemeiner Syntheseweg, Lieferant und Spezifikationen) und Lösungsmittel sollten bereitgestellt werden.**Abgabetermin: Juli 2021, Zwischenbericht: Januar 2021**

d) Informationen und Begründungen zu kritischen Schritten und Zwischenprodukten (einschließlich Spezifikationen) sollten bereitgestellt werden.**Abgabetermin: Juli 2021, Zwischenbericht: Januar 2021**

e) Spezifizierte Verunreinigungen sollten weiter bewertet werden und entsprechende Spezifikationsgrenzen für einzelne Verunreinigungen sollten einbezogen werden, sobald mehr Daten verfügbar sind. Akzeptanzkriterien für spezifizierte und nicht spezifizierte Verunreinigungen sollten der Spezifikation für ALC-0315 hinzugefügt und auch im Rahmen von Stabilitätsstudien bewertet werden.**Abgabetermin: Juli 2021, Zwischenbericht: April 2021**

f) Der Spezifikationsgrenzwert für Gesamtverunreinigungen sollte neu bewertet werden, sobald mehr Chargendaten verfügbar sind, und gegebenenfalls überarbeitet werden.**Fälligkeitsdatum: Juli 2021**

g) Die Spezifikationsgrenze für den Test sollte auf der Grundlage der bereitgestellten Chargendaten verschärft werden, um die Qualitätskontrollstrategie des Endprodukts zu verbessern.**Fälligkeitsdatum: Juli 2021**

h) Detaillierte Methodenvalidierungsberichte für Assay, Verunreinigungen und Restlösungsmittel für ALC-0315 sollten bereitgestellt werden.**Fälligkeitsdatum: Juli 2021**

i) Es sollten Ergebnisse von Stabilitätsstudien gemäß ICH-Richtlinien vorgelegt werden.**Abgabetermin: Juli 2021, Zwischenbericht: April 2021**

In Bezug auf SO5 werden die folgenden Daten zum Syntheseprozess und zur Kontrollstrategie für ALC-0159 angefordert, um die Strategie zur Verunreinigungskontrolle zu verbessern, eine umfassende Kontrolle und Chargenkonsistenz während des gesamten Lebenszyklus des aktiven Produkts sicherzustellen.

a) Eine detaillierte Beschreibung der chemischen Synthese von ALC-0159 (z. B. Informationen zu Reagenzien und Prozessbedingungen) sollte bereitgestellt werden.**Fälligkeitsdatum: Januar 2021**

b) Informationen und Qualitätskontrolle der Ausgangsmaterialien (z. B. allgemeiner Syntheseweg, Lieferant und Spezifikationen) und Lösungsmittel sollten bereitgestellt werden. Relevante Akzeptanzkriterien für Molekulargewicht und Polydispersität sollten in die Spezifikation für das Ausgangsmaterial Carboxy-MPEG aufgenommen werden.**Abgabetermin: Juli 2021, Zwischenbericht: Januar 2021**

C)Informationen und Begründungen zu kritischen Schritten und Zwischenprodukten (einschließlich Spezifikationen) sollten bereitgestellt werden.**Abgabetermin: Juli 2021, Zwischenbericht: Januar 2021**

d) Die Spezifikationsgrenze für Tests sollte auf der Grundlage von Chargendaten verschärft werden, um eine strengere Qualitätskontrolle des Endprodukts zu gewährleisten.**Abgabetermin: Juli 2021, Zwischenbericht: April 2021**

e) Spezifizierte Verunreinigungen sollten weiter bewertet werden und entsprechende Spezifikationsgrenzen für einzelne Verunreinigungen sollten einbezogen werden, sobald mehr Daten verfügbar sind. Akzeptanzkriterien für spezifizierte und nicht spezifizierte Verunreinigungen sollten der Spezifikation für ALC-0159 hinzugefügt und auch im Rahmen von Stabilitätsstudien bewertet werden.**Abgabetermin: Juli 2021, Zwischenbericht: April 2021**

f) Der Spezifikationsgrenzwert für Gesamtverunreinigungen sollte neu bewertet werden, sobald mehr Chargendaten verfügbar sind, und gegebenenfalls überarbeitet werden.**Fälligkeitsdatum: Juli 2021**

g) Akzeptanzkriterien für Tetrahydrofuran sollten der Spezifikation für ALC-0159 hinzugefügt werden, sofern nicht anders begründet, da es als Lösungsmittel in Schritt 2 der Synthese enthalten ist.**Fälligkeitsdatum: Januar 2021**

h) Detaillierte Methodenvalidierungsberichte für Assay, Verunreinigungen und Restlösungsmittel für ALC-0159 sollten bereitgestellt werden.**Abgabetermin: Juli 2021, Zwischenbericht: April 2021**

i) Es sollten Ergebnisse von Stabilitätsstudien gemäß ICH-Richtlinien vorgelegt werden.**Abgabetermin: Juli 2021, Zwischenbericht: April 2021**

2.2.6. Empfehlungen für die zukünftige Qualitätsentwicklung

Im Rahmen der Verpflichtung des Zulassungsinhabers (MAH), den technischen und wissenschaftlichen Fortschritt gebührend zu berücksichtigen, empfiehlt der CHMP folgende Punkte zur Untersuchung:

Aktive Substanz

1. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte relevante Teststrategien umsetzen, um eine angemessene mikrobiologische Kontrolle der Ausgangsmaterialien sicherzustellen.
2. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte eine entsprechende Teststrategie umsetzen, um sicherzustellen, dass das im Formulierungspuffer von FP enthaltene HEPES-Rohmaterial (Pfizer) frei von kontaminierenden RNasen ist.
3. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte bis zum ersten Quartal 2021 an allen relevanten Produktionsstandorten interne Methoden zur Analyse der funktionellen Aktivität zur Freisetzungsprüfung von Enzymen einführen, die im Herstellungsprozess verwendet werden.
4. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte die Spezifikation für die Reinheit und Verunreinigungen der linearen DNA-Matrize neu bewerten. Der Antragsteller hat bereits zugestimmt, diese bis zum zweiten Quartal 2021 zu liefern.
5. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte eine Lückenanalyse durchführen und dokumentieren, um alle zusätzlichen Qualifikationen zu ermitteln, die erforderlich sind, um die für die DNA-Template-Kontrolle verwendeten Methoden an die ICH-Anforderungen anzupassen. Die identifizierten Lücken sollten entweder vor der Übertragung der Methoden auf relevante Standorte oder während der Übertragungsaktivitäten behoben werden.
6. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte Daten zur Validierung des Wirkstoffprozesses in Bezug auf das abgeschlossene Produkt bereitstellen

indirekte Filterqualifikationsbewertung und die Versandvalidierung zwischen Standorten.

7. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte die Ergebnisse der durchgeführten Studien bereitstellen, um die Robustheit des DNase-Verdauschritts zu verbessern.
8. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte die unteren Grenzwerte der nachweislich akzeptablen Bereiche für die Zielvolumina für ATP und CTP auf die Werte verschärfen, die erforderlich sind, um eine ausreichend hohe mRNA-Integrität im Herstellungsprozess des Wirkstoffs sicherzustellen.
9. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte umfassend die Fähigkeit der Sequenzierungstechnologieplattform der nächsten Generation beschreiben, geringere Mengen an RNA-Arten alternativer Sequenz in Gegenwart der richtigen, häufiger vorkommenden RNA für den Wirkstoff nachzuweisen.
10. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte die Ergebnisse und die Testeignung für die zellbasierte Durchflusszytometrie und die Western-Blot-Methode diskutieren, die zur biologischen Charakterisierung der Proteinexpression des Wirkstoffs verwendet werden.

11. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte eine Zusammenfassung des Validierungs-/Verifizierungsstatus des Immunblot-Analyseverfahrens vorlegen, das zum Nachweis doppelsträngiger RNA (dsRNA) in der aktiven Substanz BNT162b2 verwendet wird.
12. Um die Kontrollstrategie zu verbessern, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen das Protokoll zur Vorbereitung und Qualifizierung zukünftiger Primär- und Arbeitsreferenzstandards für den Wirkstoff bereitstellen.

Fertiges Produkt

13. Die aktualisierten Ergebnisse der Studien zu auslaugbaren Stoffen im fertigen Produkt sollten zur Bewertung bereitgestellt werden.
14. Um die Chargenkonsistenz des Endprodukts sicherzustellen, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Beschreibung des Herstellungsprozesses um weitere Details erweitern. (1) Bei einer Chargengröße, die das Doppelte der ursprünglichen beträgt, ist die Anzahl der aufzutauenden Wirkstoffbeutel und Wirkstoffchargen sowie die Anzahl der Mischer anzugeben. (2) Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte die Konfiguration der bei der Herstellung des Endprodukts verwendeten Filter bestätigen. (3) Die Oberfläche des Sterilfilters ist, soweit nicht anders begründet, an die Chargengröße anzupassen; (4) Die Prozesskontrolle des RNA-Gehalts vor der Verdünnung ist wichtig, insbesondere wenn mehrere TFF-Läufe parallel mit Chargengrößen durchgeführt werden

15. Daten zur Verifizierung von prozessbegleitenden Testmethoden sollten im ersten Quartal 2021 zur Bewertung bereitgestellt werden.
16. Um die Kontrollstrategie zu verbessern, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse des Validierungsplans Phase 2 des Sterilitätsschnelltests vor der Umsetzung zur Bewertung bereitstellen.
17. Es sollte eine Risikobewertung im Hinblick auf das mögliche Vorhandensein elementarer Verunreinigungen im Wirkstoff auf der Grundlage der in Abschnitt 5.1 von ICH Q3D und Ph. Eur. dargelegten allgemeinen Grundsätze durchgeführt werden. Monographie Pharmazeutische Präparate (2619). Eine Zusammenfassung dieser Risikobewertung sollte eingereicht werden. Die Risikobewertung sollte alle relevanten Elemente und Quellen gemäß der Richtlinie abdecken. Die Zusammenfassung muss einen quantitativen Vergleich der beobachteten oder vorhergesagten Werte mit den in der Leitlinie angegebenen PDEs ermöglichen. Es sollte alles enthalten, was zur Beurteilung der Angemessenheit und Vollständigkeit der Risikobewertung erforderlich ist, einschließlich aller getroffenen Annahmen, Berechnungen usw. Die Kontrollstrategie für elementare Verunreinigungen sollte auf der Grundlage der Risikobewertung begründet werden.

18. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte das Protokoll zur Vorbereitung und Qualifizierung künftiger Primär- und Arbeitsreferenzmaterialien für die Prüfung des Endprodukts bereitstellen.
19. Um weitere Informationen zur Stabilität des Endprodukts bereitzustellen, sollten Ergebnisse aus Photostabilitätstests und Temperaturwechselstudien des Endprodukts zur Bewertung im ersten Quartal 2021 bereitgestellt werden.
20. Der Antragsteller sollte die 6-Monats-Stabilitätsdaten für die Fertigprodukt-Prozessleistungsqualifikationschargen zur Bewertung vorlegen, sobald sie verfügbar sind.
21. Dieser Antragsteller schlug eine Änderung der Produktinformationen vor, um darauf hinzuweisen, dass bis zu 6 Dosen möglich sind